

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24，25年度 総合研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成26(2014)年3月

研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿

II. 総括研究報告

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
櫻井 晃洋

参考資料

1. 研究会議議事録

平成24年度第1回班会議議事録

平成24年度第2回班会議議事録

平成25年度第1回班会議議事録

平成25年度第2回班会議議事録

2. MENの疾患概要

3. MEN診断の手引き（診断基準と診断アルゴリズム）

4. 「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の概要

5. MEN重症度分類

6. 患者・家族の会および市民公開講座関連資料

第36回日本遺伝カウンセリング学会市民公開シンポジウム

「遺伝子医療革命の時代を迎えて」

第19回日本家族性腫瘍学会市民公開講座

「多発性内分泌腫瘍症シンポジウム」

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム

III. 分担研究報告

1. MENの遺伝子解析に関する研究

内野 眞也

2. 診療ネットワーク構築に関する研究

今井 常夫

3. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブックの作成・公開と重症度分類

岡本 高宏

4. MENの遺伝カウンセリングで求められる対応についての研究

小杉 眞司

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究班構成員名簿

平成24,25年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究

研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学	教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学医学部 乳腺内分泌外科	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	執印 太郎	高知大学医学部 泌尿器科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	福島 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
研究協力者	佐藤 智佳	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	鳥嶋 雅子	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	堀内喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科	准講師
	村上 裕美	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	山崎 雅則	信州大学医学部 創薬科学	准教授
	伊東 幸子	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	会長
	殿林 正行	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	副会長

厚生労働科学研究費補助金

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究

総合研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

研究要旨

臨床データベースの解析，維持，更新

- これまでに収集した症例データを解析し，順次更新作業を進めた。
 - 海外においてもデータベースは多数構築されているが，アジア人患者を対象としたデータベースは本研究班のものが現在でも唯一のものである。
- 登録データの解析により日本人患者の臨床的特徴を明らかにした。
 - これらの成果は研究期間中に数編の英語論文として報告した。

診療指針の作成・公開・改訂

- 上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成し，公開した。さらに治療や遺伝医療，サーベイランスにも言及した診療ガイドブックを刊行した。
- 2012年に米国内分泌学会の学会誌に発表されたMEN1診療指針に，本研究班の解析で判明した知見の一部を反映させた。

診療ネットワークの充実と可視化

- 全国を網羅する診療ネットワークの基盤構築を進めた。
 - 本症の内科・外科診療に精通した医師が複数おり，遺伝医療対応も可能である医療機関を中心に，それぞれの地区での診療連携体制を構築するための取組みを行った。

遺伝学的検査と機能解析の実施

- 日本人患者の遺伝子変異データベースを構築した。
 - すでに遺伝学的検査を実施済みの患者の遺伝情報を収集するとともに，新たな登録患者や検査未実施の患者に対する遺伝学的検査を積極的に推進し，MEN1遺伝子で約80種類，MEN2のRET遺伝子で20種類の変異を同定した。

生体試料のバンキングと基礎研究の推進

- 患者から提供された試料から細胞株を樹立し，これを医薬基盤研究所に提供した。
 - 現在医薬基盤研究所のホームページで「分譲試料一覧」の中で公開されて，多くの研究者が利用可能となっている。

患者・家族支援，社会への発信

- 患者・家族会との密な連携や支援を継続し，市民公開講座や患者・家族を対象とした勉強会を開催した。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学	教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学医学部 乳腺内分泌外科	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	執印 太郎	高知大学医学部 泌尿器科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	福島 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍や機能異常が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、病型からMEN1とMEN2に分類される。本症の原因遺伝子は明らかにされているが、変異によって特定の臓器にのみ病変が発生する理由や一部の病変が悪性化する機序についてはいまだ不明な点が多い。現在のところ本症の腫瘍発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにとどまる。しかし罹患臓器が多岐にわたるため、患者は度重なる手術が必要となり、負担が大きい。稀少疾患であるため国内の診療実態が明らかでなく、かつ診療の標準化もなされていないことに加え、特徴的な病変がないため多くの患者は正しい診断を受けていないと推測される。また本症は遺伝性疾患であり、患者本人だけでなく血縁者全体の問題として、さまざまな悩みも抱える。何よりも複数の病変を有する遺伝性疾患患者に対する全人的診療の視点がいまだ不十分である。

本研究の目的はMENについて、1) 実態把握ならびに診断・治療の標準化を実現し、2) 患者・家族が不安なく病気と向き合い生活できる医療体制と支援環境を整え、3) 根治療法のない本症の克服に向けた研究の基盤を整備することにある。

具体的には、1) を実現するために、診療実態の把握とデータの蓄積、データから得られるエビデンスに基づいた診療指針の作成を行うこと、2) を実現するために、全国数か所に本症の包括的な診療が可能な拠点病院を置き、さらに都道府県程度の範囲に個別の病変に対して対応可能な準拠点病院を置くネットワーク体制を整備し、これを公開して医療者、患者の利便をはかるとともに、病態の複雑な本症患者の紹介が円滑かつ情報の遺漏なく行えるよう、紹介フォーマットを作成する。また、こうした医療ネットワークの有用性について継続的に評価を行い、改善

をはかること、さらには患者・家族に対する支援と情報提供の体制を構築すること、3) を実現するために、患者の生体試料を収集する体制を構築し、細胞株樹立や組織バンクの構築をはじめとした、本症の新たな治療法開発のために必要な研究基盤を整える、ことを目的とする。

B．研究方法

上記研究目的に記載した個々の目標をいくつかのカテゴリーにまとめ、以下に具体的な研究方法を述べる。

臨床データベースの解析、維持、更新

日本人患者の臨床的特徴と、わが国における診療実態を明らかにするため、先行研究から継続して全国の専門医に、学会や研究班ホームページ (<http://men-net.org>) を通じて症例登録を依頼した。メール、ホームページ等を通じて症例についての連絡があった場合、詳細な臨床情報を記入する登録フォーマットを送付し、個人識別符号によって匿名化されたデータの返送を依頼した。

返送されたデータは信州大学に設置した独立のコンピュータに整理・保管し、このデータを櫻井、今井、内野、岡本、小杉、鈴木が項目を分担して解析を行った。

診療指針の作成・公開・改訂

上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成するため、まず原案を研究班の全員で作成し、さらに日本内分泌学会臨床重要課題委員会による査読を受けて3回にわたる修正を行った。その上で、学会ホームページ上でパブリックコメントを求め、最終版を確定した。

さらに本症の遺伝医療や治療、サーベイランスについての標準的な指標を提示する目的で、診療ガイドブックを刊行することとし、研究分担者が中心となって執筆項目を検討した。

診療ネットワークの充実と可視化

本症は病変が多臓器におよび、関与する専門医も多分野にわたるので、全国の専門医に本症患者の受け入れ可否を調査し、集約的な診療が可能となる「ハブ&スポーク型」ネットワークを構築することとした。全国をいくつかのブロックに分け、それぞれの地域で本症診療の中心となる拠点病院についてはすでに確保できている。より充実した体制整備を実現するために専門領域について患者を受け入れる準拠点病院については、個別病変の内科診療、外科診療、遺伝医療の受け入れの可否について追加調査を行った。

遺伝学的検査と機能解析の実施

日本人患者の遺伝子変異データベースを構築・維持するため、新規登録患者や血縁者に対する遺伝学的検査を引き続き推進した。該当者があった場合、規定のルールに基づいて試料に匿名番号が付与され、その上で研究分担者の内野が解析を行った。直接シーケンス法によって *MEN1* 遺伝子に変異が同定されない場合は、MLPA法による検索、さらに *CDKN1B*, *CDKN2C* 遺伝子の解析も行った。

生体試料のバンキングと基礎研究の推進

独立行政法人医薬基盤研究所との連携により、患者の生体試料収集を進めた。研究班員および研究班の呼びかけに応じて提供された試料を医薬基盤研究所で保管し、広く研究者に提供する体制を整えた。

患者・家族支援、社会への発信

先行研究班から継続して患者・家族会と密な連携や支援を行っており、共通のホームページ運営や患者手帳作成を達成してきた。よりよい支援のあり方を患者の視点からも考え、意見を共有できるよう、平成24年度からは、患者・家族会の会員にも本研究班の研究協力者として加わっていただいた。

このほか市民向けシンポジウムの開催などを支援し、また年1回患者会との共催で、患者・家族のための勉強会を開催した。

倫理面への配慮

本研究では患者の臨床情報が医療機関の枠組みをこえて収集されるため、個人情報の保護が重要な課題となる。研究の内容については、信州大学医倫理審査委員会に対して以下の倫理審査申請を行い、すべて承認を得ている。

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

C. 研究結果

上記研究目的に記載した個々の目標について、以下の成果を得た。

臨床データベースの解析、維持、更新

- *MEN1* 582例、*MEN2* 516例の詳細な臨床情報を収集し、登録した。
 - この症例数は、*MEN1* はフランス・ベルギー両国の研究者によるデータベースに次いで世界第2位、*MEN2* は世界最大の規模であり、登録される内容も詳細であることから、本症の臨床像を把握するための貴重な資料となっている。また、海外のデータベースは多数構築されているが、アジア人患者を対象としたデータベースは本研究班のものが唯一であり、臨床像の人種差に関する比較検討、診療実態や治療成績の比較を行う上でも不可欠な資料といえる。また、本データベースの構築と運営方法につ

いては、海外の研究者も関心を示している。
• 登録データの解析により日本人患者の臨床的特徴を明らかにした。

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

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

診療指針の作成・公開・改訂

• 上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成し、公開した。

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

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

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

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

• 治療やサーベイランス、遺伝医療についての標準化を実現するため、「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」を刊行した。

診療ネットワークの充実と可視化

• 全国を網羅する診療ネットワークの基盤構築を進めた。

➢ 本症の診療基盤となる医療機関として、札幌医科大学(北海道地区、平成25年度以降稼働予定)、福島県立医科大学(東北地区)、東京女子医科大学(関東地区)、信州大学(北信越地区)、名古屋大学(中部東海地区)、京都大学(近畿地区)、高知大学(中四国地区)、野口病院(九州地区)を選定した。これらの医療機関には本症の内科・外科診療に精通した医師が複数おり、遺伝医療対応も可能である。今後は、都道府県単位で本症患者を受け入れ可能な準基幹病院をリストアップし、全国どこに居住しても標準的な本症の診療が受けられる体制を完成させる必要がある。

遺伝学的検査と機能解析の実施

• 日本人患者の遺伝子変異データベースを構築した。

➢ すでに遺伝学的検査を実施済みの患者の遺伝情報を収集するとともに、新たな登録患者や検査未実施の患者に対する遺伝

学的検査を積極的に推進し、データベース登録患者における遺伝学的検査実施率は約80%に達した。これまでにMEN1遺伝子で約80種類、MEN2のRET遺伝子で20種類の変異を同定し、特にMEN1では過去に報告されていない病的変異も累計で9種類同定した。MEN1における病的意義の不明なミスセンス変異に対しては、独自のタンパク安定性解析によりその病原性を明らかにし、論文報告を行った。

生体試料のバンキングと基礎研究の推進

- 患者から提供された試料から細胞株を樹立した。
 - 信州大学において患者から提供された末梢血より細胞株を樹立した。これを医薬基盤研究所に提供することとし、平成25年度には約20症例のリンパ球細胞株を広く研究者に提供できるよう公開した。本研究班のデータベースに登録された遺伝子型と詳細な臨床情報が付随した生体試料を用いた基礎研究は、本症の病態解明、創薬の研究に非常に有用な研究資源といえる。

患者・家族支援、社会への発信

- 患者・家族会との密な連携や支援を継続した。
 - 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2012年6月、信州大学）の市民公開シンポジウムにおいて、本症および本研究班の活動について紹介した。
 - 日本家族性腫瘍学会が主催する「家族性腫瘍セミナー」（2012年8月、京都大学）で、MEN1をテーマにとりあげセミナーを共同開催した。約100名の参加があり、患者・家族会代表の方々に講演をしていただくとともに、グループワークのディスカッションにも加わっていただいた。
 - 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会（2013年7月、別府市）の市民公開シンポジウムにおいて、本症および本研究班の活動について紹介した。
 - 患者・家族や一般市民を対象とした「多

発性内分泌腫瘍症シンポジウム」を開催し、本症および本研究班の活動について紹介した（2013年9月、東京）。

- 患者・家族会の年次総会に参加し、本症の診断治療における最近の動向を紹介した。
- 本症を紹介するリーフレット（A4両面、三つ折）を作成し、医療機関等に配布した。

D. 考察

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器に腫瘍や過形成を生じる常染色体優性遺伝性疾患であり、患者の子は50%の確率で変異遺伝子を受け継ぎ、浸透率はほぼ100%である。発症病変の組合せによりMEN1とMEN2に分類されているが、両者は特定の複数の内分泌腫瘍が家族性に発症するという共通点はあるものの、その臨床像も原因遺伝子も異なる別個の疾患である。MEN1とMEN2はそれぞれ3-4万人にひとり程度の罹病率と推定されているが、実際に診断が確定している患者はそれよりかなり少ないと思われる。その理由としては、内分泌疾患の多くが特徴的な臨床症状を呈さず、症候の治療のみに終始してその背景にある内分泌疾患の診断治療に至らない症例が少なくないこと、MENは多臓器にまたがる複数の病変の確認をもって臨床的に診断が可能となることから、初発病変の診断の際に適切な全身検索がなされないと本症の診断に至らないこと、また家族歴聴取が十分に行われなかったために家系内に罹患者がいてもその情報が患者の早期発見に生かされないこと、などが考えられる。

MENは1990年代に原因遺伝子が明らかにされて以降、その診断法や治療対応が大きく変化してきた。本症の診断と治療に関するガイドラインは2001年に欧米の研究グループによって発表されたのが最初であるが、その根拠になったデータのほとんどは単一施設での経験などに基づくものであった。遺伝医療に関する記載についても、明確なエビデンスに基づいてはいなかった。MENに限らず、稀少疾患の診療の質を高めるためには、多施設

の経験を一か所に集積して解析し,その情報を共有することが必要である。このため,その後,特にヨーロッパを中心に患者登録システムの構築と充実が進められ,データベースの解析によって多くの知見が報告されるようになり,わが国においても本研究班によって日本人患者の臨床像に関する信頼できるデータベース構築の取り組みがなされた。

本研究班ではさまざまな活動を行っているが,その基本にある理念は「ネットワーク」である。稀少疾患の情報を適切に収集・解析し,そこから信頼できるエビデンスを導きだし,すべての医療者が参照できるような標準的医療の形を提示できること,すべての患者が等しく質の高い医療を受けられるようにすること,これらの実現のためには多くの医療者,多くの医療機関が協同するネットワークが不可欠である。

ネットワークには「情報」のネットワーク,「診療」のネットワーク,「研究」のネットワーク,「人材」のネットワークが想定される。本研究班では,「情報」のネットワークとして,患者データバンクの構築と解析や遺伝学的検査の実施,診療指針の作成を進めてきた。「診療」のネットワークとしては,診療実態調査とともに,地区ごとの診療のハブ&スポーク化を進めている。これはまだ未完成であり,今後完成させる必要がある。「研究」のネットワークとしては,本症の発症機序を明らかにし,有効な治療法,病因に即した有効な治療薬の開発のための基礎研究の推進を目的として,患者から提供された末梢血より細胞株を樹立し,多くの研究者が利用できるようにした。「人材」のネットワークとしては,特に患者・家族のネットワーク化支援をここで強調しておきたい。本研究班では患者調査のほか,患者会の活動の支援,さらに一般市民も対象とした勉強会などを開催し,本症の認知度を高めるよう努めてきた。

本研究班の活動終了後もこうした活動は継続していく必要があり,基礎研究の推進と両輪のごとく進めていくことによって,将来

の本症患者に対するよりよい医療の提供が可能となる。

E. 結論

本研究班では日本内分泌学会をはじめとした関連学会の支援を受け,世界最大級のMEN臨床データベース構築,遺伝子解析の推進を順調に遂行できた。稀少疾患といえども科学的根拠に基づいた診療指針を提示することが重要であり,こうした成果を診断指針や診療ガイドブックに反映させることができた。また本症の啓発を目的としたシンポジウムの開催や患者・家族会との連携など,いずれも順調に推進することができた。今後は患者の経過を長期的に追跡し,長期予後を明らかにしていくとともに,本症の克服に向けた基礎研究に対する支援体制の維持が重要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A; MEN Consortium of Japan. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol*. 168: 683-687, 2013.
2. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A: Thymic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78: 248-254, 2011.
3. Takeda A, Sakurai A, Imoto S, Nakamura H: Parasitic leiomyomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Obstet Gynaecol Res*, 58: 560-563, 2013.
4. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T,

- Imamura M: Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surg Today*, 43: 229-236, 2013.
5. Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T: An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution. *Surg Today* 43: 894-899, 2012.
 6. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Tsukada T, Sakurai A: Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 59: 1093-1098, 2012.
 7. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Okabayashi T, Imamura M: Effective perioperative management of MEN1-associated insulinomas. *Arch Surg* 147: 991-992, 2012.
 8. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of a database of MEN Consortium of Japan. *Endocr J* 59: 859-866, 2012.
 9. Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Urano T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A: Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. *Endocr J* 59: 797-807, 2012.
 10. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling P, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2990-3011, 2012.
 11. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 59: 523-530, 2012.
 12. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Urano T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 533-539, 2012.
 13. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Horiuchi K, Okamoto T: Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid lesions: selection of surgical approach and pitfalls of preoperative and intraoperative localization. *World J Surg* 36: 1327-1334, 2012.
 14. 櫻井晃洋: MEN1診療のネットワーク構築. *家族性腫瘍* 14: 2-6, 2014.
 15. 伊藤亜希子, 内野真也, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎: MEN診療体制の現状と課題. *家族性腫瘍* 14: 7-11, 2014.
 16. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症(MEN). *日本内科学会雑誌* 103: 932-939, 2014.
 17. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型にとまなう消化器神経内分泌腫瘍. *臨牀消化器内科* 28: 81-86, 2013.
 18. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムが牽引する“ALL JAPAN”ネットワーク. *日本遺伝カウンセリング学会誌*

- 34:45-47, 2013.
19. 櫻井晃洋:「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」発刊にいたるまで. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 92-95, 2013.
 20. 岡本高宏:診断アルゴリズム. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 96-97, 2013.
 21. 小杉眞司:多発性内分泌腫瘍症1型 疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 98-101, 2013.
 22. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症1型 治療, サーベイランス. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 102-105, 2013.
 23. 内野眞也:多発性内分泌腫瘍症2型 疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 106-110, 2013.
 24. 今井常夫:多発性内分泌腫瘍症2型 治療, サーベイランス. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 110-113, 2013.
 25. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌疾患の診療体制 - 遺伝性腫瘍症候群を例に. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37: 460-466, 2013.
 26. 内野眞也:小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期. 最新医学 68: 1867-1873, 2013.
 27. 名取恵子, 坂口智一, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂本明子, 堀内喜代美, 岡本高宏:予防的甲状腺全摘術を行った多発性内分泌腫瘍症(MEN)2Aの1例. 日本甲状腺学会雑誌 4: 60-61, 2013.
 28. 鳥嶋雅子, 小杉眞司:家族性膵癌の遺伝カウンセリング. 胆と膵 34: 565-568, 2013.
 29. 和田敬仁, 小杉眞司:遺伝子診断の指針. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37: 474-478, 2013.
 30. 櫻井晃洋, 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦: MEN1遺伝子に同定された塩基置換:変異か多型か? 日本内分泌学会雑誌 88 suppl: 90-94, 2012.
 31. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム:これまでの成果と今後. 家族性腫瘍 12: 2-6, 2012.
 32. 内野眞也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎:国内における多発性内分泌腫瘍症(MEN)の遺伝学的検査の現状と新しい治療法. 家族性腫瘍 12: 7-11, 2012.
 33. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症における診療指針の作成について. 家族性腫瘍 12: 12-15, 2012.
 34. Grey J, 片井みゆき, 櫻井晃洋: Patients supporting patients with multiple endocrine neoplasia-英国のMEN患者・家族会AMENDの活動-. 家族性腫瘍 12: 18-20, 2012.
 35. 角田ますみ, 鈴木眞一, 中野恵一, 福島俊彦, 緑川早苗, 野水整, 竹之下誠一:がん治療における家族性腫瘍と遺伝カウンセリング. 家族性腫瘍 12: 39-42, 2012.
 36. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症(MEN). 日本癌治療学会誌 47: 483-485, 2012.
 37. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型. 内科 109: 1335-1336, 2012.
 38. 菊森豊根, 今井常夫:多発性内分泌腫瘍症2A型. 内科 109: 1337-1338, 2012.
 39. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム. 日本外科学会雑誌 113: 351-355, 2012.
 40. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症1型集計結果. 日本外科学会雑誌 113: 356-361, 2012.
 41. 内野眞也:多発性内分泌腫瘍症2型集計結果. 日本外科学会雑誌 113: 362-367, 2012.
 42. 櫻井晃洋: MEN1に合併する膵消化管内分泌腫瘍. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 29: 225-229, 2012.
 43. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診断と治療. からだの科学 275: 136-140, 2012.

44. 櫻井晃洋: 膵・消化管NETの疫学. 臨床外科増刊号 67: 290-295, 2012.
 45. 内野眞也: 家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 29: 189-192, 2012.
 46. 櫻井晃洋: 生殖細胞変異 *MEN1* 遺伝子と内分泌腫瘍. ホルモンと臨床 60: 605-611, 2012.
 47. 内野眞也: 生殖細胞変異 *RET* 遺伝子と内分泌腫瘍. ホルモンと臨床 60: 619-625, 2012.
 48. 永井絵林, 徳光宏紀, 名取恵子, 鈴木留美, 川真田明子, 坂本明子, 堀内喜代美, 飯原雅季, 岡本高宏: 多発性内分泌腫瘍症1型に伴う縦隔内副甲状腺病変の一例診断と手術アプローチ. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 29: 66-70, 2012.
 49. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 門脇孝, 下村伊一郎(編), 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン, pp. 311-314, 総合医学社, 東京, 2012.
 50. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章(編), 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第3版, pp. 282-284, 診断と治療社, 東京, 2012.
- 2) 学会発表
1. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Kosugi S, Suzuki S, Uchino S, Yamada M, Katabami T, Igarashi T, Iwatani T, Miya A, Komoto I, Miyauchi A, Imamura M: Insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, 2012.
 2. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Confirmation of pathogenicity of the *MEN1* missense mutations by analysis of protein instability and aberrant splicing. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, 2012.
 3. Sakurai A, Imai T, Kosugi S, Okamoto T, Suzuki S, Uchino S, Imamura M, Miyauchi A, MEN Consortium of Japan: Proposal of diagnostic flow charts for *MEN1* and *MEN2*. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
 4. Imai T, Kikumori T, Kosugi S, Okamoto T, Sakurai A, Suzuki S, Uchino S, MEN Consortium of Japan: Pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 in Japan: Analysis of a Multicenter Database. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
 5. Horiuchi K, Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Hirakawa S, Kanmori M, Koizumi S, Igarashi T, Sugitani I, Miyabe R, Katabami T, Takeyama H, Uruno T, Yamazaki M, Midorikawa S, Fukushima T, Kiribayashi K, Katai M, Kikumori T, Iwatani A, Ozawa A, Miyauchi A, Imamura M, MEN Consortium of Japan. Rare disease associated with multiple endocrine neoplasia type 1? 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
 6. Katai M, Nishii Y, Yamauchi K, Ofusa H, Matsuda S, Sakurai A. Case Report: *MEN1* patient with malignant pancreatic neuroendocrine tumor and multiple liver metastases surviving for 8 years. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
 7. 竹内孝子, 鎌崎穂高, 木澤敏毅, 津川毅, 要藤裕孝, 堤裕幸, 長屋朋典, 近藤敦, 荻野次郎, 長谷川匡, 櫻井晃洋, 阿南佐

- 和：HRPT2遺伝子変異を認めた原発性副甲状腺機能亢進症の一男児例．第34回北海道小児内分泌研究会 札幌，2013年
8. 福島俊彦，中野恵一，大河内千代，竹之下誠一，鈴木眞一：当科における遺伝性甲状腺髄様癌の検討．第85回日本内分泌学会学術集会 仙台，2013年
 9. 内野眞也：わが国におけるMEN診療MEN2の発症前診断と甲状腺全摘の時期．第85回日本内分泌学会学術集会 仙台，2013年
 10. 河村理恵，松原洋一，野村文夫，斎藤加代子，高田史男，小杉眞司，玉置知子，櫻井晃洋，関島良樹，涌井敬子，加藤光広，小泉二郎，加賀俊裕，福嶋義光：疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築．第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 川崎，2013年
 11. 古庄知己，鳴海洋子，関島良樹，櫻井晃洋，丸山孝子，佐藤瞳，水内麻子，山下浩美，玉井真理子，石川真澄，黄瀬恵美子，河村理恵，涌井敬子，福嶋義光：遺伝性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築：信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦．第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 川崎，2013年
 12. 山崎雅則，堀内喜代美，鈴木眞一，小杉眞司，岡本高宏，内野眞也，今井常夫，今村正之，櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響．第20回日本遺伝子診療学会大会 浜松，2013年
 13. 山崎六志，佐藤吉泰，野村威雄，佐藤文憲，内野眞也，三股浩：MEN 2Bに合併した甲状腺髄様癌副腎転移およびparagangliomaの1例．第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形，2013年
 14. 今井常夫：わが国におけるMEN診療MEN2の褐色細胞腫 コドン634変異における高い浸透率について．第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形，2013年
 15. 内野眞也，木原実，岡本高宏，宇留野隆，宮部理香，今井常夫：MENコンソーシアムデータに基づく日本におけるMEN2の現状．第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形，2013年
 16. 大石一行，内野眞也，小田瞳，渡邊紳，高橋広，野口志郎：遺伝性髄様癌（MEN2A）に乳頭癌を合併した8例の検討．第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府，2013年
 17. 小田瞳，内野眞也，渡邊紳，高橋広，野口志郎：縦隔副甲状腺腺腫が遺残したMEN1型の2症例．第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府，2013年
 18. 脇屋滋子，内野眞也，渡邊陽子，伊藤亜希子，首藤茂，野口志郎：MEN1遺伝子診断の先進医療承認．第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府，2013年
 19. 西岡加奈，古長嘉美，島崎晴美，菅田瑠美，河野沙織，樋口まる美，首藤茂，内野眞也：家族性疾患看護チームの活動報告．第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府，2013年
 20. 木村渚，工藤義美，森田直美，吉村歩，植村佐弥香，渡辺弘子，首藤茂，内野眞也：家族性腫瘍患者との関わりを通してRET遺伝学検査を受けた患者の思い．第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府，2013年
 21. 工藤義美，木村渚，森田直美，吉村歩，植村佐弥香，渡辺弘子，首藤茂，内野眞也：家族性腫瘍患者の受診行動について．第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府，2013年
 22. 河野沙織，古長嘉美，島崎晴美，菅田瑠美，西岡加奈，樋口まる美，首藤茂，内野眞也：看護師の家族歴聴取の運用・看護師の立場から家族性疾患を拾い上げるための現状と問題点．第19回日本家族性腫

- 瘍学会学術集会 別府, 2013年
23. 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 24. 鳥嶋雅子, 佐藤智佳, 浦尾充子, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍(MEN1, 2) MENと診断された方やご家族が医療(者)や遺伝カウンセリングに望むこと インタビュー調査を通して. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 25. 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 内野眞也, 今井常夫, 今村正之, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 26. 片井みゆき, 西井裕, 山内恵史, 中田伸司, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) に伴うPNET, 肝・リンパ節転移に対するエベロリムス著効例. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 27. 堀内喜代美, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂口智一, 名取恵子, 坂本明子, 岡本高宏: 当科におけるMEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績手術術式とその予後. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 28. 武内大, 都島由希子, 中西賢一, 林裕倫, 菊森豊根, 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症1型における原発性副甲状腺機能亢進症の手術術式と成績の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 29. 菊森豊根, 都島由希子, 武内大, 中西賢一, 林裕倫, 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症2型における甲状腺髄様癌に対するリンパ節郭清範囲の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
 30. 片井みゆき, 西井裕, 山内恵史, 中田伸司, 櫻井晃洋: PNET, 肝・リンパ節転移で発見された多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) の長期生存例の報告. 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会 京都, 2013年
 31. 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 塚田俊彦, 櫻井晃洋: 多内分泌腺腫瘍症1型の診断におけるMEN1ミスセンス変異体の細胞内安定性評価の有用性. 第72回日本癌学会学術総会 横浜, 2013年
 32. 中野恵一, 鈴木眞一, 村上祐子, 鈴志野聖子, 氏家大輔, 立花和之進, 福島俊彦, 竹之下誠一: MEN2Aによる両側褐色細胞腫, 甲状腺髄様癌に対する治療症例. 第51回日本癌治療学会学術集会 京都, 2013年
 33. 福島俊彦, 中野恵一, 芦澤舞, 村上祐子, 竹之下誠一, 鈴木眞一: 遺伝性甲状腺髄様癌の検討. 第51回日本癌治療学会学術集会 京都, 2013年
 34. 青砥慶太, 鈴木眞一, 大河内千代, 良元紳浩, 中野恵一, 福島俊彦, 竹之下誠一, 緑川早苗, 旭修司, 内野眞也, 角田ますみ: 一卵性双生児にほぼ同時に発見されたMEN2Aの治療経験. 第15回東北家族性腫瘍研究会学術集会 仙台, 2012年
 35. 竹重恵子, 西尾眞一, 山崎雅則, 鈴木悟, 櫻井晃洋, 駒津光久: 若年発症の多発性内分泌腫瘍1型(MEN1)によるプロラクチノーマの2症例. 第130回日本内科学会信越地方会 新潟, 2012年
 36. 伊藤絢子, 櫻井晃洋, 福島義光: 稀少遺伝性疾患の診療の現状と問題点-多発性内分泌腫瘍症(MEN)を例に-. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 松本, 2012年
 37. 佐藤智佳, 鳥嶋雅子, 浦尾充子, 村上裕美, 袴田しのぶ, 小杉眞司: 子どもへの遺伝に関する情報伝達 MEN患者の配偶者に対する半構造化面接を通して. 第36回

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

班会議議事録

平成 24 年度第 1 回班会議議事録

平成 24 年度第 2 回班会議議事録

平成 25 年度第 1 回班会議議事録

平成 25 年度第 2 回班会議議事録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 24 年度第 1 回班会議 議事録

日時：平成 24 年 6 月 18 日（日）10:00-14:00

場所：京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 総合研究棟（G 棟）

議事

1. 本研究班について

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

2. 厚労科研の基本的姿勢について

国立保健医療科学院の説明資料に基づき、研究代表者から以下の解説がなされた。

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

3. ガイドブックの出版形態と MEN1 診断アルゴリズムについて

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

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

これを受け、出席者より以下のような意見が出された。

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

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

学会に要望を提出することとなった。

4. MEN パスポート配布について

研究代表者によりパスポート作成経緯の概略が説明された。

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

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

5. 2012 年度 MEN コンソーシアムデータ更新について

データの一斉更新を以下の手順で実施することが確認された。

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

また、フォーマットの改訂については以下の手順に従い勧めることで合意した。

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

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

6. ガイドブックの編集作業について

以下のように編集作業を進めることを確認した。

(1) 今後の予定

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

(2) コンソーシアム保有データの原稿への追記

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

(3) MEN2 における甲状腺髄様癌の予防的手術に関する記述

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

これに対して、以下のような事実確認・意見がなされた。

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

以上のコメントを踏まえ、以下のように記述の修正を進めることとなった。

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

5-a-5)の解説内に予防的手術に関する日本の現状を追記する。

完成した修正原稿を全執筆者でレビューし、コラム化するか否かを判断する。

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

7. 論文執筆について

(1) MEN1

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

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

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

また、MEN1 遺伝子変異データの公表していくことも確認した。

(2) MEN2

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

8. 遺伝学的検査の先進医療化と共同運用について

研究分担者より以下のような報告がなされた。

(1) MEN1 の先進医療申請状況に関する報告

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

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

(2) MEN2 の先進医療実績に関する報告

・先進医療認可後、野口病院で 32 例に検査が施行された（9 例/年）。

・コンソーシアムでは 74 例に検査が施行されている。

・群馬大、癌研有明病院との間に検査費用の相違がある。

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

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

9. 画像データベースについて

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

・典型的画像を集積して教育のソースとすることも大事である。

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

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

10. 基礎研究に関する連携推進について

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

11. 学術集会について

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

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

12. 患者支援について

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

研究班の活動内容の患者会での報告

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

(研究班との合同調査も可能)

先進医療に関する要望の提出

以上

記録 信州大学 山崎雅則

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 24 年度第 2 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 1 月 13 日（日）17:00-20:00

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

議事

1. MEN 関連腫瘍治療薬に関する臨床試験について

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

2. 患者データベースの現状について

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

3. 遺伝子解析状況について

以下の内容で報告があった。

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

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

ととなった。

4. MEN 診断アルゴリズムについて

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

5. 研究班業績について

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

6. 研究費の継続申請について

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

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

7. 画像データベースについて

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

システム案

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

システム案共通の特徴

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

<案1> ファイルメーカー+ドロップボックスの特徴

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

<案2> サイボウズの特徴

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

委員と担当者との以下のように質疑応答がなされた。

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

以下の点についても確認がなされた。

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

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

また、次の点については今後検討を要する。

1) 入力者とその所属の掲載

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

2) 医療機関から画像データを持ち出す際の配慮

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

3) 将来的な維持管理の方法

4) 診療ガイドブックにおけるアトラスとしての利用

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

8. 論文執筆について

論文執筆の進捗状況と今後の課題については以下のとおりである。

1) MEN1

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

2) MEN2

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

8. 基礎研究に関する連携推進について

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

9. ガイドブック編集について

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

11. 来年度の活動（学術集会、患者支援）について

以下の予定につき確認した

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

12. その他

- 1) 研究分担者の追加について

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

2) 研究費の用途について

研究費の一部を当班における検査試薬費に充てることが了承された。

以上

記録 信州大学 山崎雅則

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 25 年度第 1 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 7 月 27 日（日）17:00-19:00

場所：別府ビーコンプラザ

議事

1. 今年度の研究費について

以下の事項につき研究班班長より説明があった。

1) 厚生労働科学研究費補助金

- ・交付は今年度が最終であり、交付額 585 万円（うち間接経費 135 万円）である。
- ・福嶋義光先生（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座）への配分 180 万円は、松本の研究班事務担当者の人件費に充てる予定である。
- ・執印太郎先生（高知大学泌尿器科学）も新たに研究者に加わった。

2) 国立がん研究センター 平成 25 年度がん研究開発費

- ・同センター塚田俊彦先生により申請された研究費が採択された。当研究班班長が共同研究者として加わっており、配分された研究費は患者からの試料収集とバイオバンク構築に充てる予定である。

2. MEN 関連腫瘍治療薬に関する臨床試験について

バンデタニブの治験に関して、エントリーは終了しており現在進行中であること、中間報告はまだなされていないことが確認された。

3. 患者支援について

2013 年 9 月 21 日（土）東京 YWCA 会館（お茶ノ水）カフマンホールにて開催される多発性内分泌腫瘍症シンポジウムについて、7 月 29 日以降に関係者へのポスター発送、研究班メンバーの出欠確認を行う予定であることが確認された。

4. MEN に関する論文について

班長より MEN に関する最近の論文報告につき紹介があった。臨床に直結するものは

少ない印象である。MEN1 に関しては、膵 NET については次世代シーケンサーで全ゲノムを検索してみると *MEN1* 遺伝子の体細胞変異が多いと報告されている。4 割位の膵 NET に *MEN1* 体細胞変異があるという報告を考慮すると、*MEN1* 遺伝子の生殖細胞変異のデータを扱っている当研究班から発信する基礎的・臨床的情報は、多くの点で大きなメッセージとなり得る。MEN2 については、バンデタニブや変異コドンと褐色細胞腫の浸透率に関する MEN コンソーシアムのデータ、母体血出生前診断、MEN2 の頻度に関する報告がなされている。

5. 医療技術評価提案書の提出について

保険収載を目的として *MEN1* 遺伝学的検査および *RET* 遺伝学的検査に関する医療技術評価提案書が人類遺伝学会に提出され、8 月 26 日にヒアリングが行われる予定である（班長および他 1 名出席）ことが報告された。

6. 患者データベースの改訂について

審議の詳細は以下のとおり。

- ・血液型、膵 NET に関する WHO 病理分類 (2010 年)、治療薬としての mTOR 阻害薬、耐糖能異常 (糖尿病) の情報を追加項目とする。
- ・必須項目の無記入が避けられる方法はないかとの意見が出され、ファイルメーカーの機能を確認することとなった。
- ・新バージョンのフォーマットの作成およびデータの記載はファイルメーカー ver 11 を使用して行うことで合意した。
- ・新バージョンのフォーマット案を紙ベースでメンバーに送付の上本年 8 月末までにチェックコメントを求めることとした。これに先立ち、班長より E メールにてフォーマットのチェックに関して周知することとなった。

7. 論文執筆について

Human Gene Mutation Database より *MEN1* 遺伝子の新規変異に関する問い合わせと登録の依頼があったが、論文化を先行させることとした。現在、小杉先生に準備していただいている。

8. 基礎研究に関する連携推進について

まず班長から以下のような説明があった。

- ・「治療の開発」を中心に据えた研究の推進が必要とされる。生体試料バンクをつくることを前回の班会議で確認したが、既に信州大学において過去に樹立した患者由来細胞株の医薬基盤研究所への寄託に関する審査が行われ承認済である。
- ・今後は、遺伝子型が判明している患者の組織サンプルを同研究所に送って作成された細胞株を生体試料としてストックするとともに、基礎研究グループに試料を提供することでMEN関連の共同研究を推進する。これに関して、まず札幌医科大学にて申請を行い、承認を受けて各施設で共同研究としての審査を依頼する予定である。
- ・ 何を送るか 搬送ルートはどうするか、が問題点であり、今後同研究所と話し合いを行って詰めていく予定である。

審議の詳細は以下のとおり。

- ・過去のサンプルに関しても倫理審査で承認が得られれば使用可能か、との質問がなされた。これに対して、最新のヒトゲノム研究の参照指針によると過去のサンプルに関しても連結可能匿名化で使用可能となっているが、なるべく患者本人からの新たに同意を取得する努力が必要であると、班長よりコメントがなされた。
- ・血球およびDNAだけでなく、凍結手術組織（可能であればパラフィン包埋標本も）を加えたバンキングを検討すること、そして既存の試料としてはレアな遺伝子変異を有するもののみでなく、臨床情報を有するものを幅広く収集することで合意した。また、収集の開始に合わせて、患者用パンフレットや説明文書、同意書を各メンバーに配布することを確認した。
- ・メンバーが試料提供のメリットを知ることが重要であるという指摘があり、今後の研究計画への理解を深める方法については班長を中心に検討することとなった。

9. 来年度以降の活動について

1) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

班長より上記に関する説明会で配布された資料に基づいて詳細な説明がなされた。今後は領域別臨床研究分野において研究を推進することが想定されるが、MEN研究をどこに位置づけるかについては検討が必要である。また、疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究における MEN 研究の位置づけについても同様に検討を要する。学会との連携を密にした研究も必要となることが考えられる。

2) MEN コンソーシアム

今後はコンソーシアムの運営を継続しながら研究を進めていくことが確認された。

10. その他

総まとめ班会議は、2014年1月11日 札幌にて開催される予定である。

(追記：後日、2014年1月12日 東京での開催に変更となった。)

文責 山崎雅則

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 25 年度第 2 回班会議 議事録

日時：平成 26 年 1 月 12 日（日）17:00-19:00

場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター 5 階 小会議室

出席者：

研究代表者：櫻井晃洋

研究分担者：今井常夫，内野眞也，岡本高宏，小杉眞司，鈴木眞一

研究協力者：堀内喜代美，山崎雅則

患者会代表：伊東幸子，土橋紀久子，永友恵美子

議事

1. 前回班会議審議内容の確認

添付資料の議事録を参照のこと。

2. 厚労科研事後評価について

平成 24 年度より継続している当研究事業も今年度で終了するため事後評価が必要であり、その報告書案が示された。1) 臨床データベースの維持・改良、長期的追跡 2) 診療指針の作成・公開 3) 重症度分類の作成・改訂 4) 診療ネットワークの充実と可視化 5) 遺伝学的検査と機能解析の実施 6) 生体試料のバンキングと基礎研究の基盤整備 7) 患者支援と患者ネットワーク構築の支援が内容として盛り込まれた。また、診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂 研究開発の基盤整備 研究成果の普及、活用に係る活動に関しての成果の一覧も併せて示された。

3. 重症度分類について

重症度分類 Ver. 1.1 を基に医師側、患者側より以下のような意見が提出された。

【医師側】

1) 個々の病変の評価および個人評価表の作成について

・原発性副甲状腺機能亢進症に関して、前半部（症状の観点からの評価）と後半部（術後副甲状腺機能低下症に関する評価）で統一性がなく分かりにくい。術後では生化学

的異常の有無で副甲状腺機能低下症を判断している。後半部については、生化学異常（低カルシウム血症かつ低PTH血症）を加えれば、生化学的異常を認めるが治療を必要としない患者の評価は可能になる。

- ・原発性副甲状腺機能亢進症に関して、術前と術後に分け、術後には低カルシウム血症を加えておくのはどうか。その場合には、「術後の生化学異常」としてよい。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍において、手術を受けたことに対する患者の負担が反映されておらず、選択肢の設定に対して患者側に戸惑いがあるものと推察される。手術を受けたこと自体にスコアの加算があってもよい。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍において、治療を必要としているか否か、日常生活に支障があるか否か、その支障がどの程度かなど、患者の視点に立って評価した方がわかりやすい。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍に関する前半部の選択肢2は削除してよい。
- ・どの病変においても、遠隔転移があれば1点加算する方がシンプルでわかりやすい。
- ・下垂体腫瘍についても術前、術後で分けて記載する方がよい。
- ・その他の腫瘍について、前半部の選択肢4は3と重複しており必要ない。
- ・その他の腫瘍については個々に評価することとし、副腎腫瘍もここに含める。
- ・副腎腫瘍も支障が軽度か、もしくは大きいかを分けた方がよい。
- ・医師への啓蒙も考慮し、胸腺腫瘍は別に項目立てしてもよい。その際、経過観察の選択肢は設けない。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍や下垂体腫瘍、胸腺腫瘍の場合には、長期にわたり薬物治療を行うことになる。治療の受けている場合と受けていない場合を分けた方がよい。治療前と治療中+治療後と分けるのはどうか。
- ・疾患が治癒した場合には高いスコアはつけられないが、何らかの後遺症がある場合はどのように対応するかを考えた方がよい。
- ・発症前より「病変を認めない」のか、発症後に治療して「病変を認めない」状態となり問題がないのかは、疫学的にフォローしていく上で分けて考える方がよい。

2) 重症度の判定

- ・発症前か、発症後で治療しているか否かで分けなくてよい。同じ「病変を認めない」であっても、その状況によって重症度の意味合いが違ってくる。
- ・スコア1や2のものが複数ある場合の加算はあまり意味がないと思うが、スコア3のものが複数あり加算した場合、グレードを上げなくてよいのではないか。
- ・医療費負担も考慮しグレード数を多くしない方がよい。最重症のグレード3とする。
- ・MENは定期的なフォローアップが必要な疾患であり、検査を繰り返していくことを考えると負担度として反映できるようにした方がよい。
- ・罹患している臓器数に基づいたスコア加算も考慮する。
- ・例えば、グレード1：症状なく経過観察のみ　グレード2：複数の臓器に病変がある

グレード3：症状が出現し日常生活に支障が生じる、のように設定する。

- ・MEN2における原発性副甲状腺機能亢進症については、甲状腺髄様癌とともに治療すること、病状も軽く頻度も高くないことから重症度判定の項目から除外することも考慮される。

【患者側】

- ・手術をした場合、術前と術後のどちらで評価するかが明確でない。
- ・病状に合致した選択肢がない。
- ・現在の病状に即して評価するのはわかるが、現在に至るまでの治療の経緯が必ずしも反映されない。
- ・胸腺腫瘍については分けて評価した方がよい。

上記を踏まえ、以下の点に配慮し再度重症度分類案を作成することとなった。

MEN1では、原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管神経内分泌腫瘍、下垂体腫瘍、その他の腫瘍に分けて評価する。副腎腫瘍はその他の腫瘍に含める。胸腺腫瘍を一つの項目として独立させ、選択肢の中に「経過観察」を含めない。

個々の病変の評価については、治療前と治療中+治療後に分けて選択肢と評価スコアを設定する。

治療前後で選択肢の文章を揃える

病変に関わらず、遠隔転移があれば1点加算する。

遠隔転移がなければ、各病変のスコアは最高4点とする。

各病変につき、日常生活に軽度の支障があるか、支障が大きいかを判定する。

グレード1：症状なく経過観察のみ グレード2：複数の臓器に病変がある グレード3：症状が出現し日常生活に支障が生じる、のように設定する。

4. 遺伝子解析実績と登録について

MEN コンソーシアムで行った遺伝子検査において、変異を有する症例をデータベースに登録していない依頼施設がみられる。大学関連病院での依頼が大学病院での登録分として処理されている場合もある。MEN コンソーシアム登録確認のため、登録が必要な症例についての情報とコンソーシアム登録確認調査用紙 FAX 返信用を各検査依頼施設へ郵送する案が提出され了承された。FAX 返信はまず野口病院に行い、最終的に信州大学で登録状況を確認し未登録であれば登録依頼を行う。

臨床データ登録は今後3年毎に実施し、登録にはファイルメーカー11を使用すること、各施設からのデータ収集は原則紙ベースで行うことを確認した。

5. MEN コンソーシアム会則の改訂について

今後 MEN コンソーシアムにおける活動経費確保を考慮する必要がある。会計年度(4月～翌年3月)を有する団体とするため、会則を変更することが提案された。主な変更内容は以下のとおりである。

- ・第2条：札幌医科大学への事務局設置
- ・第6条：正会員および準会員の新たな設置
- ・第8条：正会員における年会費納入の義務
- ・第10条(旧第9条)：正会員からの世話人選出の追記
- ・第12条(旧第11条)：条文の一部削除
- ・第14条(旧第13条)：顧問による会計監査の追記

正会員および準会員の定義を記載する必要性の指摘があった。また、準会員から正会員への変更手続方法についても条文に含める旨の指摘もなされた。

改正案の是非をコンソーシアム会員に確認し、3/4以上の賛成が得られれば改正を実施することで了解された。

6. 遺伝子解析研究について

信州大学の既存生体試料を研究資源として医薬基盤研究所に提供する旨の覚書を締結したことが報告された。また、生体試料提供を通してゲノム・エピゲノム解析支援活動への協力を勧めることも確認された。

7. 平成26年度厚生労働科研申請について

平成26年度厚生労働科学研究費(難治性疾患等政策研究事業)の公募があり、高知大学執印太郎教授を研究代表者とする課題「VHL病及び多発性内分泌腫瘍症の診療標準化と患者支援、新たな治療法開発の研究」内においてMEN研究を推進する方針を確認した。

8. 患者登録フォーマットの改訂について

新年度に新しいバージョンのフォーマットを使用できるように準備を進めることを確認した。

9. 報告書について

テーマを事前に相談した上で、2014年2月20日頃までに原稿を作成・提出し今年度中の完成を目指すことを確認した。

10. その他

以下のような報告や確認がなされた。

- 1) 14th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia が2014年9月25日～27日ウィーンで開催される予定である。
- 2) 米英の MEN 患者会が中心となる MEN の国際コミュニティーサイトに関して日本からの参加依頼があった。参加の是非に関しては日本の患者会（むくろじの会）の役員会で検討することとなった。
- 3) MEN コンソーシアムとしてのミーティングを福島で行う予定である。
- 4) むくろじの会総会を2014年4月19日松本で開催する予定である。

文責 山崎雅則

多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の疾患概要

1 . 概要

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、MEN1 と MEN2 の 2 疾患を含む。MEN1 では副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管内分泌腫瘍が三大病変であり、他に副腎や皮膚、胸腺などにも腫瘍が発生する。MEN2 は甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が三大病変で、MEN2B とよばれる亜型では眼瞼や口唇、舌に粘膜神経腫を合併する。

2 . 疫学

1 型（MEN1）、2 型（MEN2）のいずれも海外では約 3 万人に 1 人程度の頻度とされており、これを当てはめると国内の患者はそれぞれ約 4、000 人と推測される。

3 . 原因

MEN1 の大部分は腫瘍抑制遺伝子 *MEN1* の、MEN2 は癌原遺伝子 *RET* の変異に起因することが明らかにされている。ただしこうした遺伝子変異によって特定の臓器に腫瘍が形成される機序についてはいまだ不明な点が多い。

4 . 症状

MEN1 では、副甲状腺機能亢進症に伴う消化性潰瘍、尿路結石、易骨折性の他、下垂体腫瘍や膵消化管腫瘍では過剰に分泌されるホルモンによる臨床症状（先端巨大症、クッシング病、無月経、消化性潰瘍、低血糖など）と、腫瘍による圧迫症状（頭痛、視野狭窄など）を認める。

MEN2 では褐色細胞腫による発作性の高血圧や副甲状腺機能亢進症による症状を呈するが、甲状腺髄様癌は頸部腫瘤として発見されるまで無症状であることが多い。また MEN2B では顔面の粘膜神経腫による特徴的な顔貌のほか、マルファン症候群様の体型を呈する。

5 . 合併症

MEN1 における胸腺腫瘍は悪性度が高く有効な治療法が存在しないため、早期に骨や肝臓に転移して病的骨折や疼痛を招き、直接死因となる。また現在のところ一部の病変を除いて治療はいずれも外手術が第一選択であるため、手術に伴い各臓器の機能不全を生じることが多く、特に膵腫瘍に対する治療では部分切除であっても術後の糖尿病罹患リスクが高い。

MEN2 においても甲状腺髄様癌は早期に治療を行わないと、骨、肺、肝臓などに早期に転移をきたす。一方手術（甲状腺全摘術）後は生涯にわたって甲状腺ホルモンの補充を要する。褐色細胞腫も適切な診断と治療がなされないと、発作性高血圧や不整脈を引き起こし、突然死の原因となる。両側褐色細胞腫を外科的に摘出した場合は、術後副腎皮質機能不全に対する糖質ステロイドの投与が永続的に必要となる。

6 . 治療法

現在のところ本症における腫瘍の発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにある。罹患臓器が多岐にわたるため、患者は多数の定期検査を受ける必要があり、多くの場合複数回の手術を繰り返す必要がある。MEN2 では患者の子どもに対して遺伝学的検査を施行し、変異を有する場合には発症前の予防的甲状腺全摘術を行なうことが推奨されているが、長期的な便益と不利益の検討や、適切な手術時期については議論の余地がある。

7 . 研究班

厚生労働省難治性疾患克服研究事業（研究奨励分野）「多発性内分泌腫瘍症診療標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

多発性内分泌腫瘍症診断の手引き
(診断基準と診断アルゴリズム)

はじめに

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

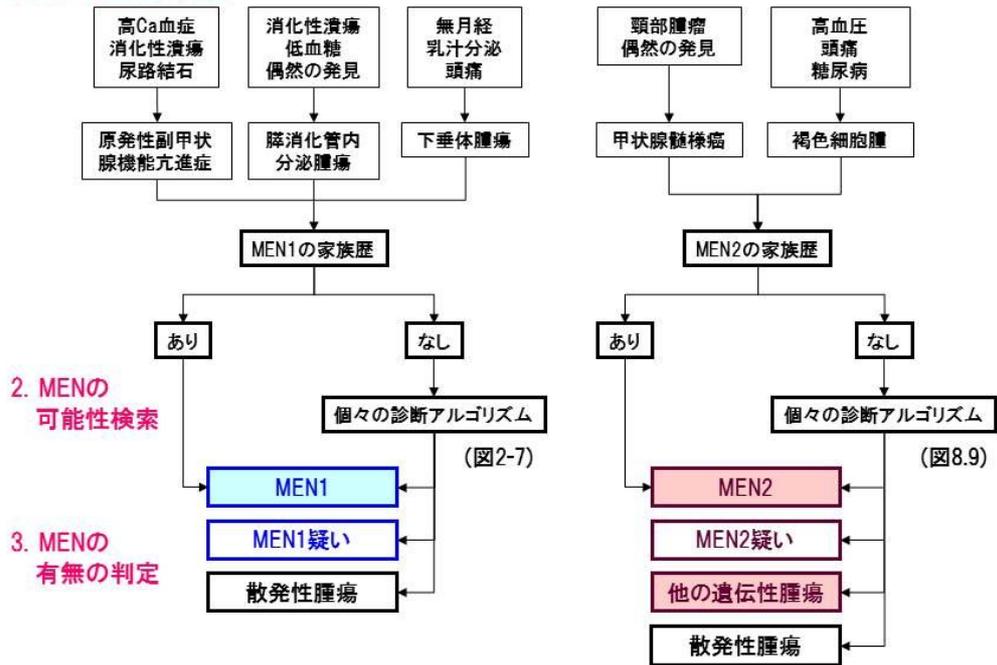
さまざまな内分泌腫瘍を発症した患者の中から MEN 患者を診断する重要性としては , 1) MEN では散発性 (非遺伝性) 腫瘍とは異なる診断法や異なる治療方針が求められる , 2) MEN と診断した場合には , 診断の契機となった腫瘍以外の , 他の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行う必要がある , 3) MEN は常染色体優性遺伝性疾患であり , ひとりの患者を MEN と診断することで , まだ診断されていない , あるいはまだ発症していない血縁者に対して関連病変の早期発見・早期治療を可能にする , ことがあげられる . しかしながら , すべての患者に対して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

診断アルゴリズムについて

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

図1

1. 個々の病変の診断



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

1．多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）

臨床病変：

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

表 1 MEN1 で発生する病変と浸透率

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

1) 顔面血管線維腫，結合組織母斑，脂肪腫など

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

原因遺伝子：

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

診断基準：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する。

原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管内分泌腫瘍，下垂体腺腫のうち 2 つ以上を有する。

上記 3 病変のうち 1 つを有し，一度近親者（親，子，同胞）に MEN1 と診断された者がいる。

上記 3 病変のうち 1 つを有し，*MEN1* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

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

臨床診断：

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

診断後：

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

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

[図 2：原発性副甲状腺機能亢進症](#)

[図 3：ガストリノーマ](#)

[図 4：インスリノーマ](#)

[図 5：他の機能性膵内分泌腫瘍](#)

[図 6：非機能性膵内分泌腫瘍](#)

[図 7：下垂体腫瘍](#)

[付 1：図 2 - 7 の脚注](#)

図2

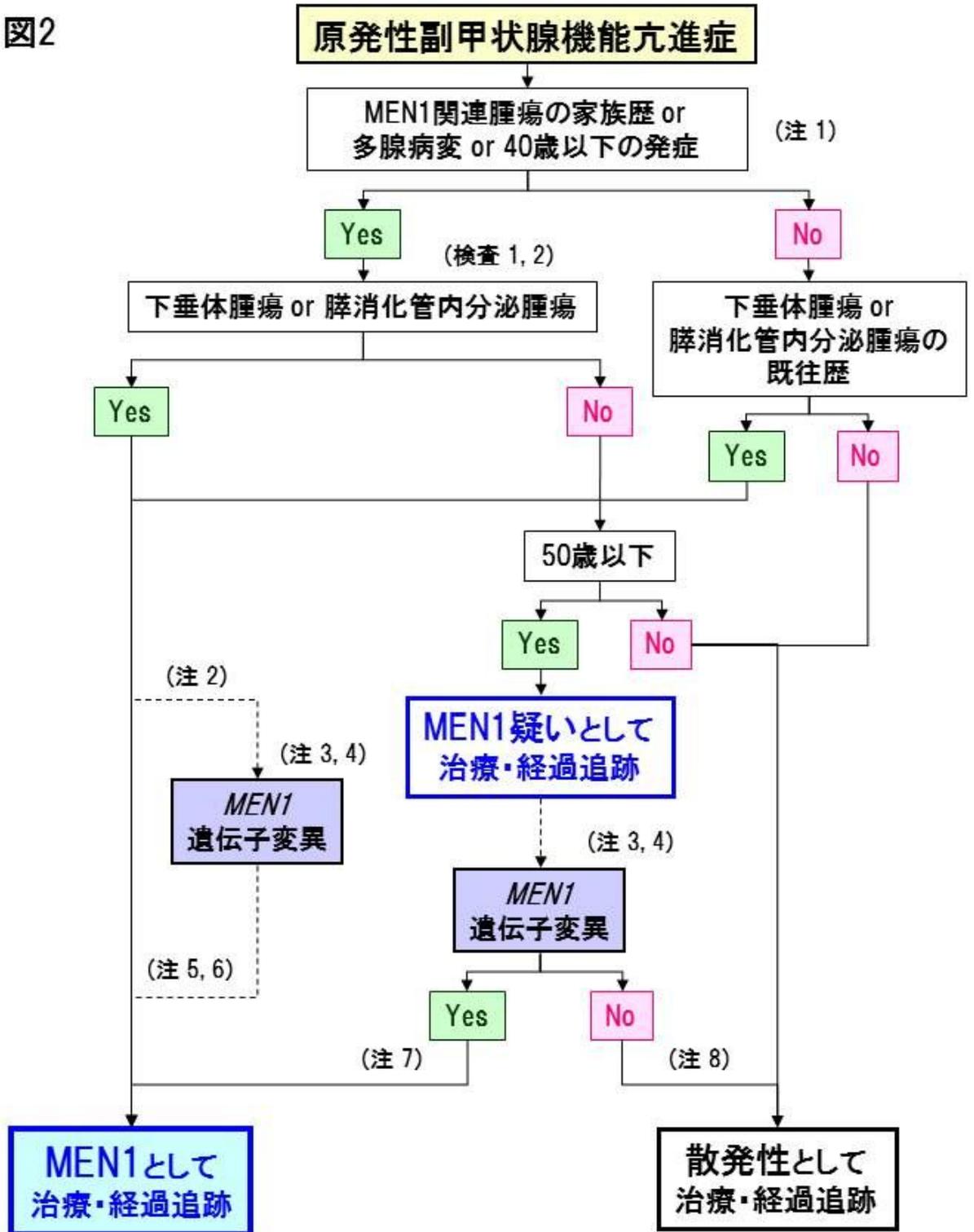


図3

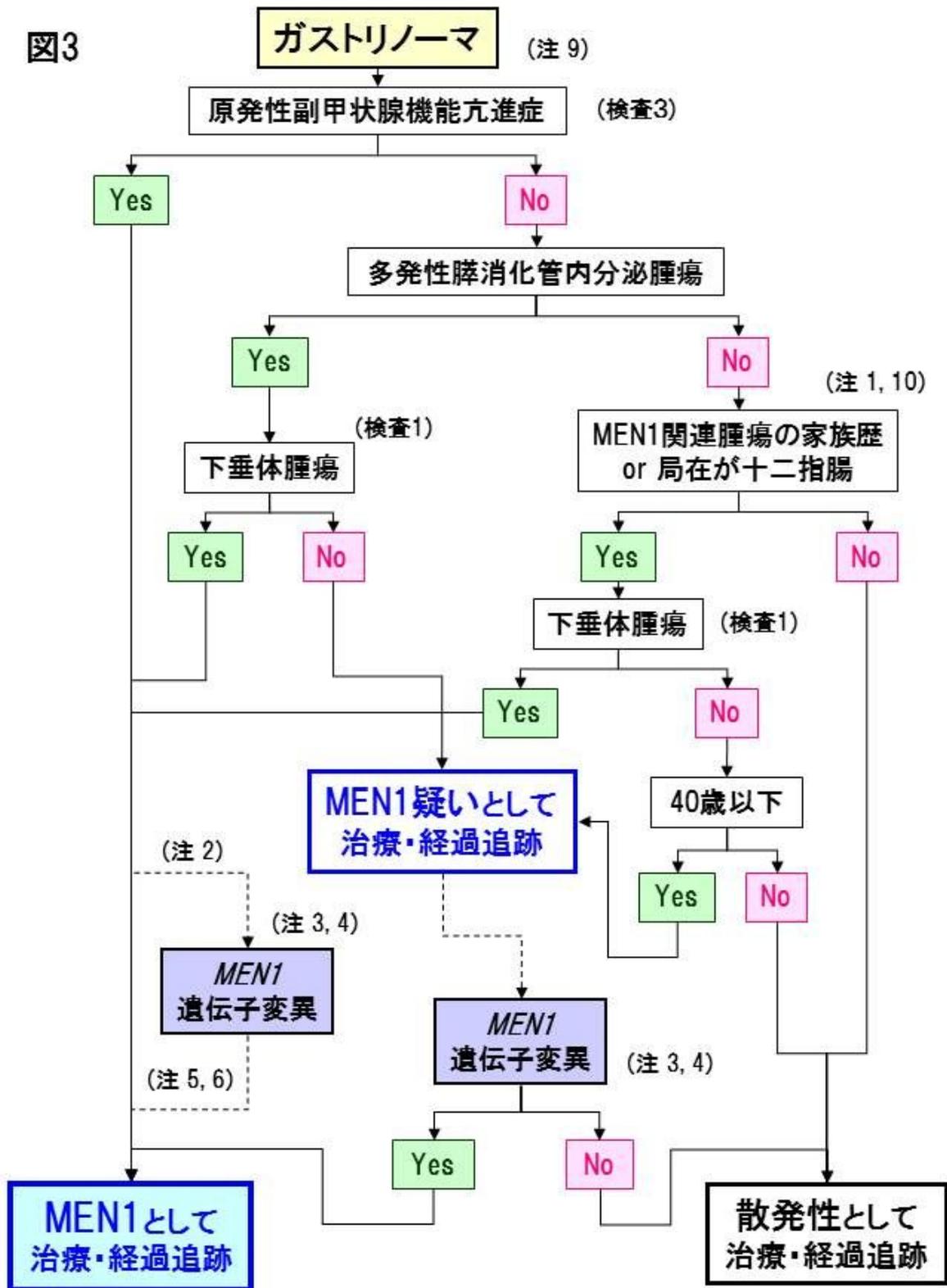


図4

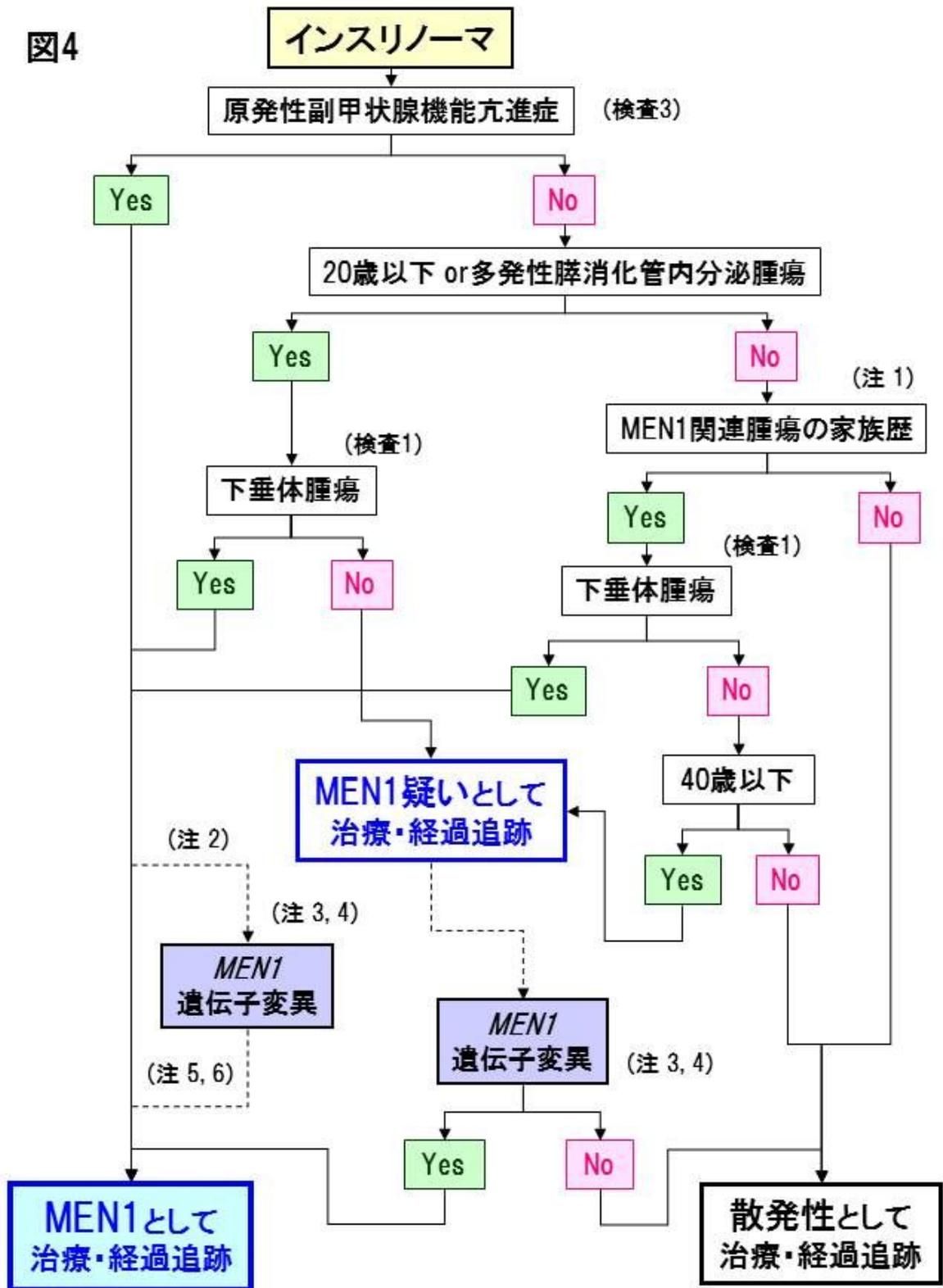


図6

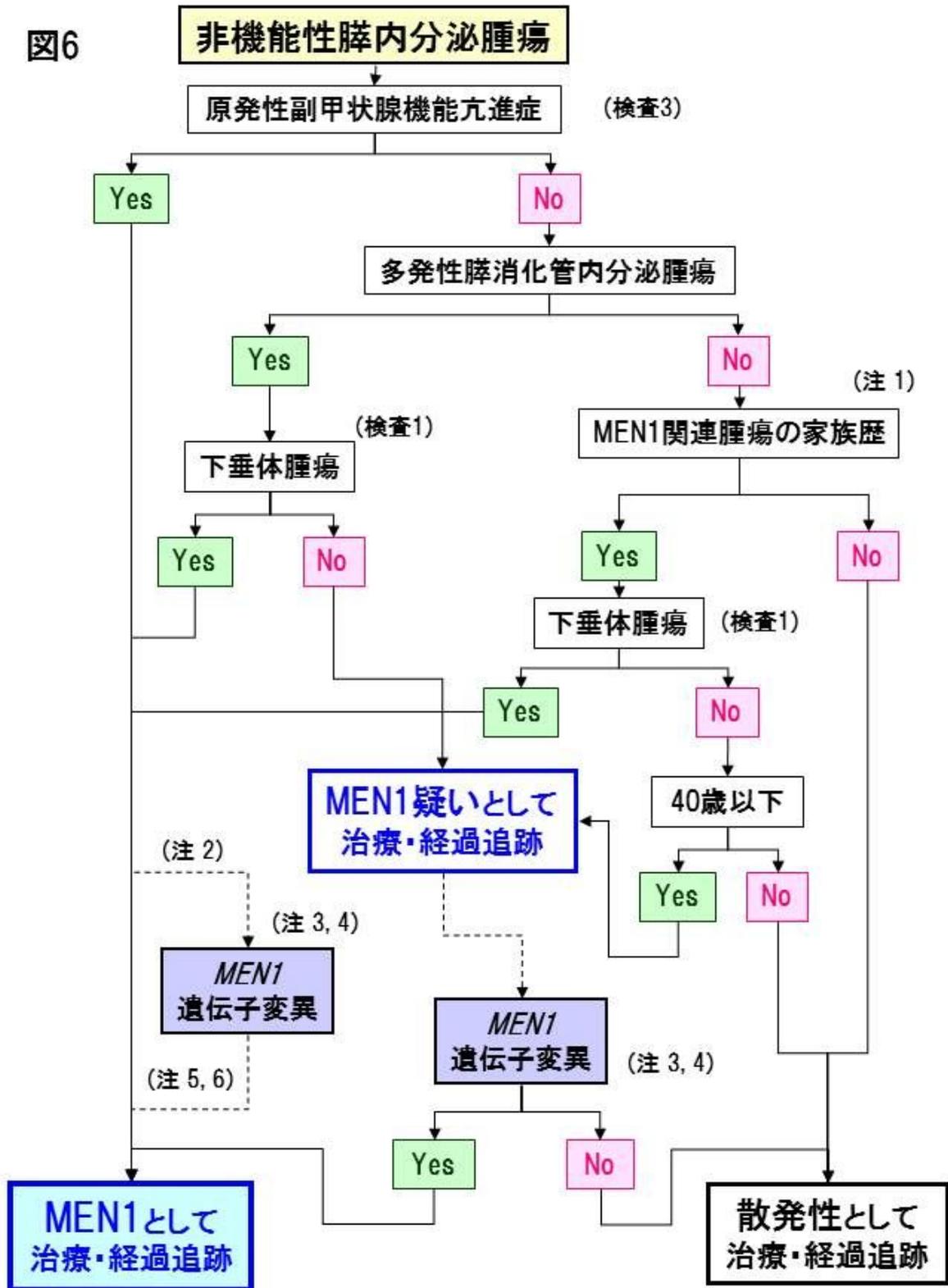
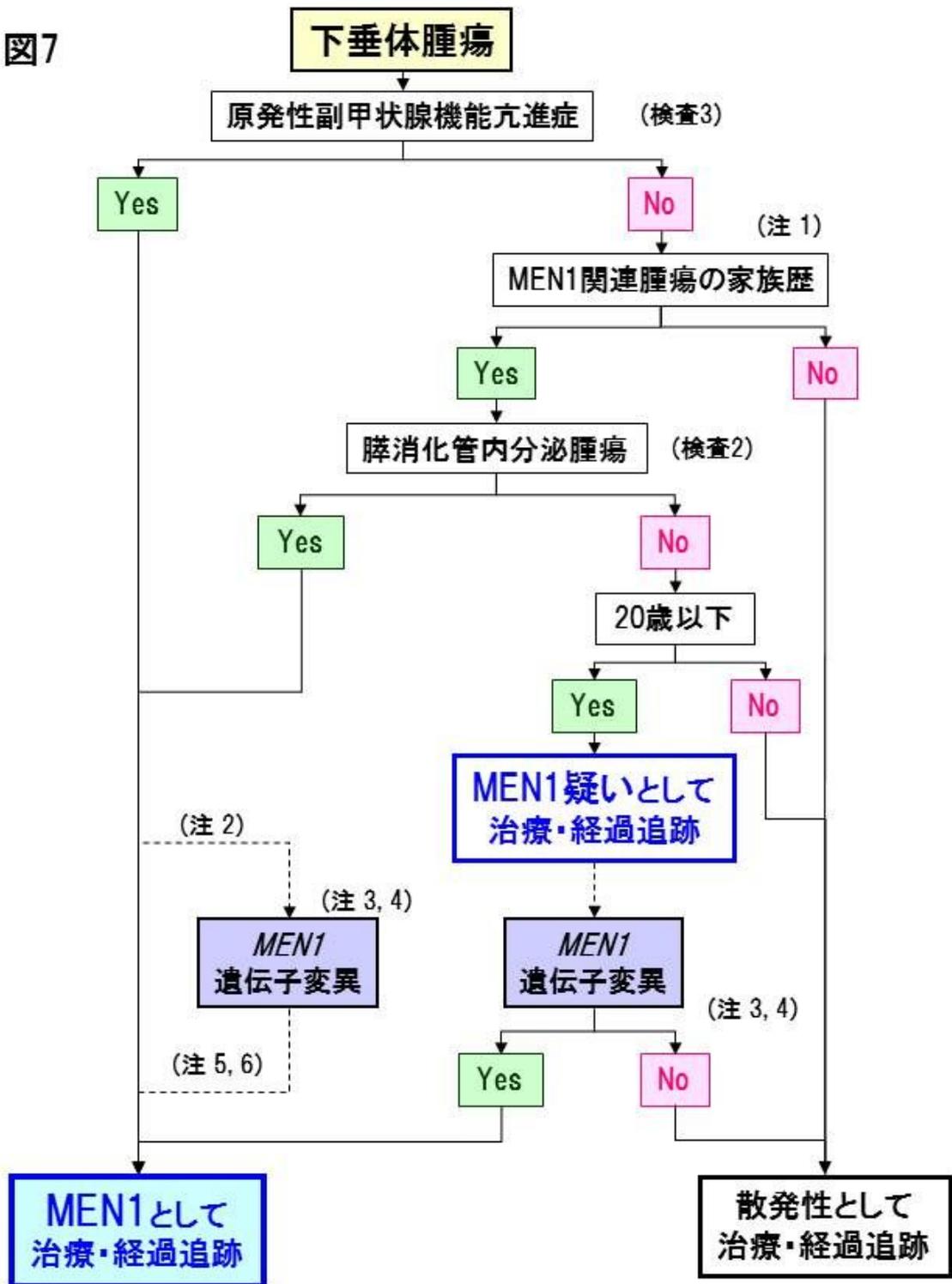


図7



付 1：MEN1 診断アルゴリズム脚注

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

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

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

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

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

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

注 4：保険未収載。

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

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

注 7：家族性副甲状腺機能亢進症の一部を含む。

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

注 9：全ガストリノーマの 25% は MEN1 による。

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

2. 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2)

臨床病変：

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

表 2 MEN2 で発生する病変と浸透率

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

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

原因遺伝子：

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

診断基準：

1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 (MEN2A または MEN2B) と診断する。

甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。

上記 2 病変のいずれかを有し、一度近親者 (親、子、同胞) に MEN2 と診断された者がいる。

上記 2 病変のいずれかを有し、*RET* 遺伝子の病理性変異が確認されている。

2) 以下を満たすものを FMTC と診断する。

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

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

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

臨床診断：

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

診断後：

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

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

[図 8：甲状腺腫瘍](#)

[図 9：褐色細胞腫](#)

[付 2：図 8, 9 の脚注](#)

図8

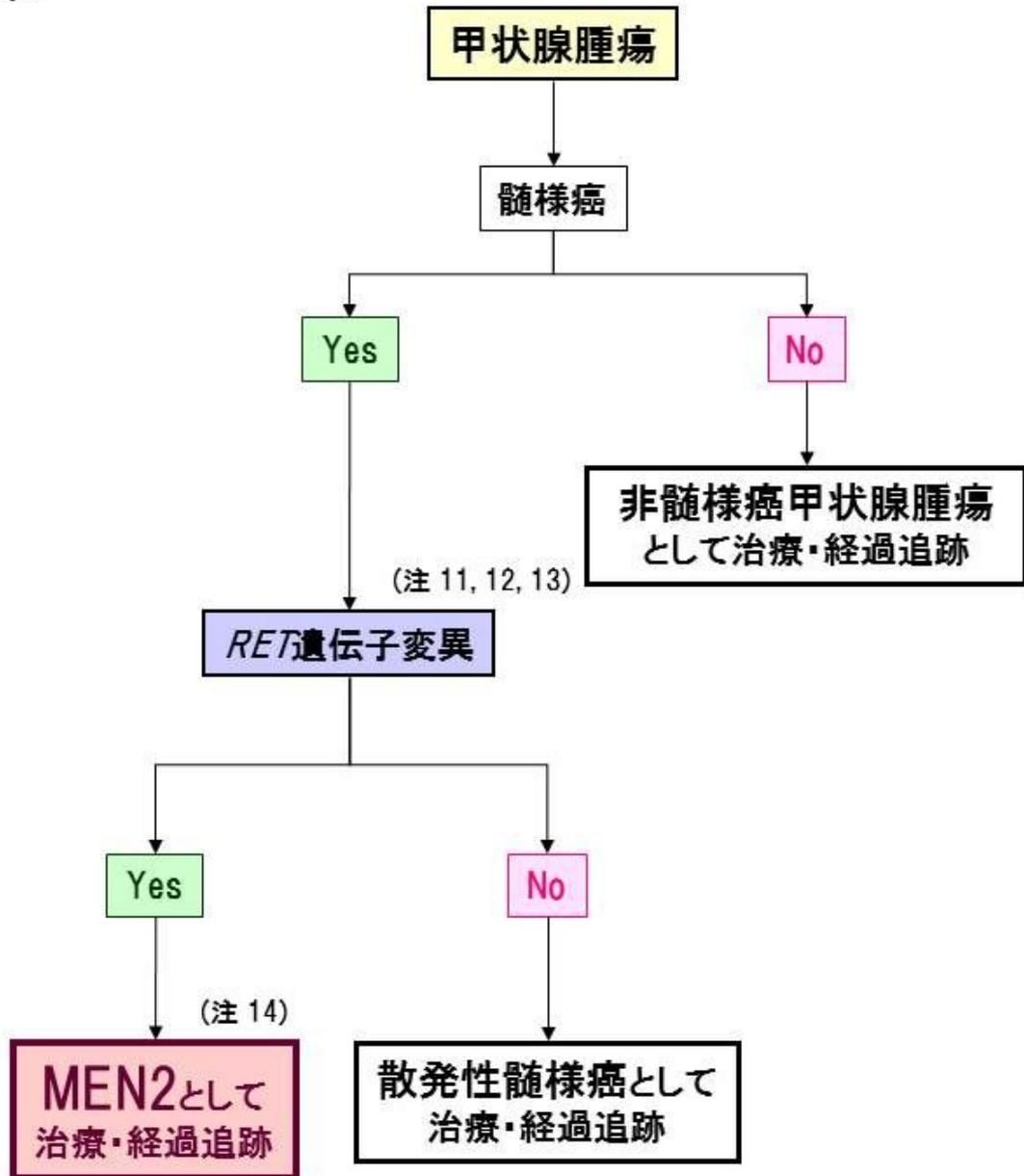
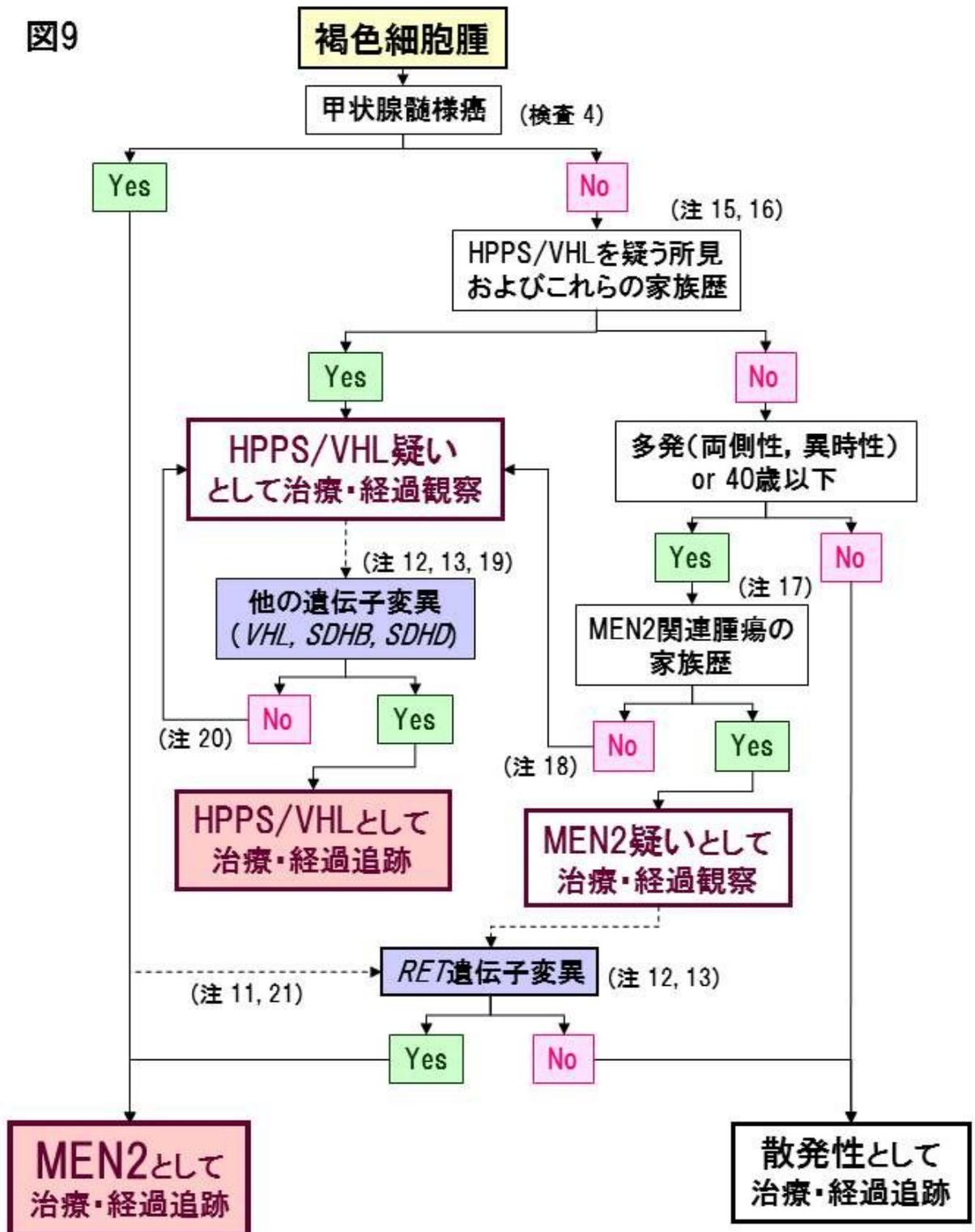


図9



付2：MEN2 診断アルゴリズム(図8, 9)脚注

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

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

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

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

注 14：家族性甲状腺髄様癌を含む．

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

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

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

注 18：VHL の可能性を考慮する．

注 19：臨床像に基づいて解析遺伝子を選択する．

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

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

「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の概要

多発性内分泌腫瘍症 診療ガイドブック

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会●編
協力：日本内分泌学会臨床重要課題委員会

金原出版株式会社

多発性内分泌腫瘍症 診療ガイドブック

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会●編
協力：日本内分泌学会臨床重要課題委員会

金原出版株式会社

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会 (五十音順)

〔編集委員長〕

櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

〔編集委員〕

五十嵐健人 日本医科大学医学部外科学(内分泌外科学)
 今井 常夫 愛知医科大学医学部外科学講座乳腺・内分泌外科
 内野 眞也 野口病院外科
 岡本 高宏 東京女子医科大学内分泌外科
 梶 博史 近畿大学医学部再生機能医学講座
 菊森 豊根 名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科
 小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
 鈴木 眞一 福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
 花崎 和弘 高知大学医学部外科学講座外科Ⅰ
 福島 俊彦 福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
 堀内喜代美 東京女子医科大学内分泌外科
 山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

〔執筆者〕

新井 正美 がん研有明病院遺伝子診療部
 飯原 雅季 南池袋パークサイドクリニック
 伊藤 康弘 神甲会隈病院外科
 今井 常夫 愛知医科大学医学部外科学講座乳腺・内分泌外科
 岩谷 胤生 鹿の門病院乳腺・内分泌外科
 内野 眞也 野口病院外科
 宇留野 隆 伊藤病院外科
 岡本 高宏 東京女子医科大学内分泌外科
 小澤 厚志 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学
 梶 博史 近畿大学医学部再生機能医学講座
 片井みゆき 東京女子医科大学東医療センター性差医療部・内科
 方波見卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌内科
 菊森 豊根 名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科
 木原 実 神甲会隈病院外科
 河本 泉 関西電力病院外科
 小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学
 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

杉谷 巖	日本医科大学医学部外科学(内分泌外科学)
鈴木 眞一	福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
竹越 一博	筑波大学医学医療系臨床医学域スポーツ医学
田中雄一郎	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
中山 智祥	日本大学医学部臨床検査医学
花崎 和弘	高知大学医学部外科学講座外科1
福島 俊彦	福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
堀内喜代美	東京女子医科大学内分泌外科
松田 公志	関西医科大学腎泌尿器外科学
緑川 早苗	福島県立医科大学放射線健康管理学講座
宗景 匡哉	高知大学医学部外科学講座外科1
山崎 雅則	信州大学医学部創薬科学講座
山田 正信	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

CQの設定と文献検索にあたり、以下の先生方の協力と助言をいただいた。

今村 正之	関西電力病院
神森 眞	金地病院外科
清水 一雄	日本医科大学医学部外科学(内分泌外科学)
平川 昭平	済生会横浜市南部病院外科
三浦 大周	虎の門病院乳腺・内分泌外科
宮内 昭	神甲会限病院
宮部 理香	静岡赤十字病院外科
村上 裕美	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部

目次

総論	1
診断アルゴリズム	5
多発性内分泌腫瘍症 1 型	19
疾患概要	20
1 疫学	
CQ 1 MEN1 の頻度は？	21
CQ 2 MEN1 における各病変の罹患率は？	23
CQ 3 個々の関連病変に占める MEN1 の頻度は？	26
2 診断	
a. 副甲状腺機能亢進症	
CQ 4 MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の発症時期と臨床症状、 診断契機は？	28
CQ 5 MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の診断で推奨される 検査は？	30
CQ 6 MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の自然歴は？	32
CQ 7 MEN1 を積極的に疑う原発性副甲状腺機能亢進症は？	34
b. 膵・消化管神経内分泌腫瘍	
CQ 8 MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の臨床症状と診断時期は？	35
CQ 9 MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の診断で推奨される検査は？	37
CQ10 MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の自然歴は？	39
CQ11 MEN1 を積極的に疑う膵・消化管神経内分泌腫瘍は？	40
c. 下垂体腫瘍	
CQ12 MEN1 における下垂体腫瘍の臨床症状と発症時期は？	42
CQ13 MEN1 における下垂体腫瘍の診断契機は？	44
CQ14 MEN1 における下垂体腫瘍の診断で推奨される検査は？	46
CQ15 MEN1 における下垂体腫瘍の自然歴は？	47
CQ16 MEN1 を積極的に疑う下垂体腫瘍は？	49

d. その他の病変

- CQ17** MEN1における随伴病変の診断時期と診断契機は？ 51
- CQ18** MEN1における随伴病変の診断で推奨される検査は？ 53
- CQ19** その他MEN1を積極的に疑う病変は？ 54

3 遺伝医療

- CQ20** 家族歴の情報はどの程度重要か？ 56
- CQ21** MEN1 遺伝学的検査の対象と検査法は？ 58
- CQ22** MEN1 変異の検出率は？ 60
- CQ23** MEN1 変異・多型の解釈は？ 61
- CQ24** 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？ 63
- CQ25** 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？ 65

4 治療

a. 副甲状腺機能亢進症

- CQ26** MEN1における原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術適応は？ 66
- CQ27** MEN1における原発性副甲状腺機能亢進症に対する術式は？ 68
- CQ28** MEN1における原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術以外の治療は？ .. 70
- CQ29** MEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の予後は？ 72

b. 膵・消化管神経内分泌腫瘍

- CQ30** MEN1における膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する手術適応は？ 74
- CQ31** MEN1における膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する術式は？ 76
- CQ32** MEN1における膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する手術以外の治療は？ .. 78
- CQ33** MEN1における膵・消化管神経内分泌腫瘍の予後は？ 80

c. 下垂体腫瘍

- CQ34** MEN1における下垂体腫瘍に対する手術適応は？ 82
- CQ35** MEN1における下垂体腫瘍に対する術式は？ 83
- CQ36** MEN1における下垂体腫瘍に対する手術以外の治療は？ 84
- CQ37** MEN1における下垂体腫瘍の予後は？ 85

d. その他の病変

- CQ38** MEN1におけるその他の病変に対する手術適応と術式は？ 86
- CQ39** MEN1におけるその他の病変に対する手術以外の治療は？ 88
- CQ40** MEN1におけるその他の病変の予後は？ 89

5 サーベイランス

- CQ41** まだ発症していないMEN1の腫瘍に対する定期検査の方法は？ 91
- CQ42** MEN1における各腫瘍の術後定期検査は？ 93

多発性内分泌腫瘍症 2 型	95
疾患概要	96
1 疫学	
CQ43 MEN2 の頻度は？	97
CQ44 MEN2 における各病変の罹病率は？	99
CQ45 個々の関連病変に占める MEN2 の頻度は？	101
2 診断	
a. 甲状腺髄様癌	
CQ46 MEN2 における甲状腺髄様癌の診断で推奨される検査は？	103
CQ47 MEN2 を積極的に疑う甲状腺髄様癌は？	105
b. 褐色細胞腫	
CQ48 MEN2 における褐色細胞腫の臨床症状と発症時期、診断契機は？	106
CQ49 MEN2 における褐色細胞腫の診断で推奨される検査は？	107
CQ50 MEN2 における褐色細胞腫の自然歴は？	109
CQ51 MEN2 を積極的に疑う褐色細胞腫は？	111
c. その他の病変	114
3 遺伝医療	
CQ52 家族歴の情報はどの程度重要か？	115
CQ53 <i>RET</i> 遺伝学的検査の対象と検査法は？	117
CQ54 リスクのある血縁者に対する <i>RET</i> 遺伝学的検査の施行時期は？	119
4 治療	
a. 甲状腺髄様癌	
CQ55 MEN2 における甲状腺髄様癌に対する手術適応は？	123
CQ56 MEN2 における甲状腺髄様癌に対する術式は？	126
CQ57 MEN2 における甲状腺髄様癌に対する手術以外の治療は？	128
CQ58 MEN2 における甲状腺髄様癌の予後は？	129
CQ59 未発症 <i>RET</i> 変異保有者に対する予防的甲状腺全摘術の適応は？	131
b. 褐色細胞腫	
CQ60 MEN2 における褐色細胞腫に対する手術適応は？	133
CQ61 MEN2 における褐色細胞腫に対する術式は？	135
CQ62 MEN2 における褐色細胞腫に対する手術以外の治療は？	137
CQ63 MEN2 における褐色細胞腫の予後は？	138
c. その他の病変	140

5 サーベイランス

- CQ64** まだ発症していない MEN2 の腫瘍に対する定期検査の方法は？ …… 141
- CQ65** MEN2 における各腫瘍の術後定期検査は？ …… 143

付. 関連情報

145

1. 国内の MEN データベース …… 146
2. 開発中の新たな治療法：MEN1 …… 147
3. 開発中の新たな治療法：MEN2 …… 149
4. 患者・家族の会 …… 151

Column

1. 測定可能な関連ホルモンについて …… 38
2. *CDK1* について …… 57
3. MEN1 の遺伝カウンセリングにおける留意点 …… 62
4. MEN1 遺伝学的検査実施施設, 手続きについて …… 64
5. MEN1 胸腺の予防的切除術について …… 87
6. カルシトニン測定の現状について …… 104
7. カテコールアミン測定の現状について …… 113
8. その他の随伴病変の症状と診断について …… 114
9. MEN2 の遺伝カウンセリングにおける留意点 …… 121
10. *RET* 遺伝学的検査実施施設, 手続きについて …… 122
11. 予防的副腎摘出術, 皮質機能温存手術について …… 134
12. 褐色細胞腫と妊娠について …… 136
13. その他の随伴病変の治療について …… 140

索引 …… 153

多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の重症度分類

1. 多発性内分泌腫瘍症 1 型

ステップ 1：個々の病変の評価

1. 原発性副甲状腺機能亢進症（遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 原発性副甲状腺機能亢進症を認めない。
- 1 原発性副甲状腺機能亢進症を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
- 2 原発性副甲状腺機能亢進症を認め、治療を必要としている。日常・社会生活に支障がない。
- 3 原発性副甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 原発性副甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

- 0 生化学的異常を認めず、治療を必要としていない。臨床症状はなく日常・社会生活に支障がない。
 - 1 生化学的異常を認めるが、治療を必要としていない。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 2 原発性副甲状腺機能亢進症もしくは術後の影響に対する治療を必要としている。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

2. 膵消化管神経内分泌腫瘍（遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 膵消化管神経内分泌腫瘍を認めない。
- 1 膵消化管神経内分泌腫瘍を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
- 2 膵消化管神経内分泌腫瘍を認め、治療を必要としている。日常・社会生活に支障がない。
- 3 膵消化管神経内分泌腫瘍に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 膵消化管神経内分泌腫瘍に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

ある。

B. 治療中または治療後

- 0 残存病変を認めず，治療を必要としていない．日常・社会生活に支障がない．
 - 1 残存病変を認めるが，治療を必要としていない．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
 - 2 膵消化管神経内分泌腫瘍もしくは術後の影響に対する治療を必要としている．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に軽度の支障がある．
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に高度の支障がある．
-

3. 下垂体腫瘍（遠隔転移/異所性発症を伴う時は1点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 下垂体腫瘍を認めない．
- 1 下垂体腫瘍を認めるが，治療を必要としていない．日常・社会生活に支障がない．
- 2 下垂体腫瘍を認め，治療を必要としている．日常・社会生活に支障がない．
- 3 下垂体腫瘍に伴う臨床症状を認め，日常・社会生活に軽度の支障がある．
- 4 下垂体腫瘍に伴う臨床症状を認め，日常・社会生活に高度の支障がある．

B. 治療中または治療後

- 0 残存病変を認めず，治療を必要としていない．日常・社会生活に支障がない．
 - 1 残存病変を認めるが，治療を必要としていない．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
 - 2 下垂体腫瘍もしくは術後の影響に対する治療を必要としている．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に軽度の支障がある．
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に高度の支障がある．
-

4. 胸腺神経内分泌腫瘍（遠隔転移/異所性発症を伴う時は1点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 胸腺神経内分泌腫瘍を認めない．
- 3 胸腺神経内分泌腫瘍を認める．

B. 治療中または治療後

- 0 残存病変を認めず，治療を必要としていない．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常生活に支障がない．
 - 3 残存病変を認めないが，過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に支障がある．
-

4 残存病変を認める（日常・社会生活上の支障の有無を問わない）.

5. その他の腫瘍（副腎皮質腫瘍，気管支神経内分泌腫瘍，皮膚腫瘍など）（遠隔転移/異所性発症を伴う時は1点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 1 「その他の腫瘍」を認めるが，治療を必要としていない．日常・社会生活に支障がない．
- 2 「その他の腫瘍」を認め，治療を必要としている．日常・社会生活に支障がない．
- 3 「その他の腫瘍」に伴う臨床症状を認め，日常・社会生活に軽度の支障がある．
- 4 「その他の腫瘍」に伴う臨床症状を認め，日常・社会生活に高度の支障がある．

B. 治療中または治療後

- 0 残存病変を認めず，治療を必要としていない．日常・社会生活に支障がない．
 - 1 残存病変を認めるが，治療を必要としていない．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
 - 2 「その他の病変」もしくは術後の影響に対する治療を必要としている．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に軽度の支障がある．
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め，日常・社会生活に高度の支障がある．
-

注：「その他」の腫瘍が複数ある場合は，それぞれについて算定し，合計する．

ステップ2：個人評価表の作成

それぞれ該当するスコアにチェックを入れる．

腫瘍部位	発症・治療	スコア						
副甲状腺機能亢進症	A B	0	1	2	3	4	5	
膵消化管神経内分泌腫瘍	A B	0	1	2	3	4	5	
下垂体腫瘍	A B	0	1	2	3	4	5	
胸腺神経内分泌腫瘍	A B	0			3	4	5	
その他（ ）	A B	0	1	2	3	4	5	
その他（ ）	A B	0	1	2	3	4	5	
その他（ ）	A B	0	1	2	3	4	5	

ステップ3：重症度の判定（グレード）

重症度グレード

グレード0：すべてのスコアがA-0（未発症）

グレード1：単一病変のみ発症している．臨床症状はない．

グレード2：複数病変を発症している．臨床症状はない．

グレード3：臨床症状を伴う病変を発症しているもしくは遠隔転移を伴う病変がある
（病変の数は問わない）．

重症度：グレード

11. 多発性内分泌腫瘍症 2 型

ステップ 1：個々の病変の評価

1. 甲状腺髄様癌（遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 甲状腺髄様癌を認めない。
- 2 甲状腺髄様癌を認める。日常・社会生活に支障がない。
- 3 甲状腺髄様癌に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 甲状腺髄様癌に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

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

2. 褐色細胞腫（遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 褐色細胞腫を認めない。
- 1 褐色細胞腫を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
- 2 褐色細胞腫を認め、治療を必要としている。日常・社会生活には支障がない。
- 3 褐色細胞腫に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 褐色細胞腫に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

- 0 残存病変を認めず、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
 - 1 残存病変を認めるが、治療を必要としていない。過去の治療による影響を含めて日常・社会生活に支障がない。
 - 2 褐色細胞腫もしくは術後の影響に対する治療を必要としている。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

3. 原発性副甲状腺機能亢進症（遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する）

A. 未発症または未治療

- 0 原発性副甲状腺機能亢進症を認めない。
-

-
- 1 原発性副甲状腺機能亢進症を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
 - 2 原発性副甲状腺機能亢進症を認め、治療を必要としている。日常・社会生活に支障がない。
 - 3 原発性副甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 原発性副甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

- 0 生化学的異常を認めず、治療を必要としていない。臨床症状はなく日常・社会生活に支障がない。
 - 1 生化学的異常を認めるが、治療を必要としていない。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 2 原発性副甲状腺機能亢進症もしくは術後の影響に対する治療を必要としている。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

4. その他の症状（便通異常/粘膜神経腫など上記病変とは独立して発生する病態）

A. 未発症または未治療

- 0 「その他の症状」を認めない。
- 1 「その他の症状」を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
- 2 「その他の症状」を認め、治療を必要としている。日常・社会生活には支障がない。
- 3 「その他の症状」に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 「その他の症状」に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

- 0 残存症状を認めず、治療を必要としていない。日常生活に支障がない。
 - 1 残存症状を認めるが、治療を必要としていない。過去の治療による影響を含めて日常・社会生活に支障がない。
 - 2 「その他の病変」もしくは術後の影響に対する治療を必要としている。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

注：「その他の症状」が複数ある場合は、それぞれについて算定し、合計する。

ステップ2：個人評価表の作成

それぞれ該当するスコアにチェックを入れる。

腫瘍部位	発症・治療	スコア					
甲状腺髄様癌	A B	0	2	3	4	5	
褐色細胞腫	A B	0	1	2	3	4	5
副甲状腺機能亢進症	A B	0	1	2	3	4	5
その他()	A B	0	1	2	3	4	5
その他()	A B	0	1	2	3	4	5
その他()	A B	0	1	2	3	4	5

ステップ3：重症度の判定（グレード）

重症度グレード

グレード0：すべてのスコアがA-0（未発症）

グレード1：単一病変のみ発症している。臨床症状はない。

グレード2：複数病変を発症している。臨床症状はない。

グレード3：臨床症状を伴う病変を発症しているもしくは遠隔転移を伴う病変がある
（病変の数は問わない）。

重症度：グレード

患者・家族の会および市民公開講座関連資料

第 36 回日本遺伝カウンセリング学会市民公開シンポジウム

第 19 回日本家族性腫瘍学会市民公開講座

多発性内分泌腫瘍シンポジウム

第36回日本遺伝カウンセリング学会市民公開シンポジウム 2012年6月10日 12:40 - 14:00
信州大学医学部附属病院 外来棟 4階 大会議室

プログラム

座長 福嶋義光

1. 遺伝カウンセリングロールプレイ実習～全人的医学教育としての取り組み～
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 古庄知己
2. デルマタン4-0-硫酸基転移酵素欠損による新型Ehlers-Danlos症候群の発見と疾患概念の確立
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 古庄知己
3. 家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）に対する新規治療法の開発と臨床応用
信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 関島良樹
4. 遺伝子治療を視野に入れたデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する早期からの包括医療～チーム医療の構築～
信州大学医学部附属病院脳神経内科，リウマチ・膠原病内科 中村昭則
5. 多発性内分泌腫瘍症(MEN)研究コンソーシアムが牽引する” ALL JAPAN ” ネットワーク
信州大学医学部遺伝医学・予防医学 櫻井晃洋
6. 難聴のパーソナル医療：遺伝子診断から人工内耳まで
信州大学医学部耳鼻咽喉科 宇佐美真一

5. 多発性内分泌腫瘍症(MEN)研究コンソーシアムが牽引する ” ALL JAPAN ” ネットワーク



多発性 (Multiple):
病気がたくさんできる？

内分泌 (Endocrine):
ホルモンのことかな？

腫瘍症 (Neoplasia):
がんのこと？



多発性内分泌腫瘍症 (MEN)



MEN1

- 50-60% 下垂体腫瘍
- 90%以上 副甲状腺機能亢進症
- 60-70% 膵臓内臓腫瘍

MEN2

- 甲状腺腫瘍 ほぼ100%
- 副甲状腺機能亢進症 10-20%
- 褐色細胞腫 60-80%

膵臓腫瘍
メラノーマ型 (MEN2B)

ホルモンの病気はわかりにくい

	腫瘍	主なホルモン	主な症状	受診科
MEN1	脳下垂体	プロラクチン	無月経	婦人科
	副甲状腺	副甲状腺ホルモン	尿路結石 十二指腸潰瘍	泌尿器科 消化器科
	膵	ガストリン インスリン	十二指腸潰瘍 意識混濁, 失神	消化器科 神経内科, 精神科
MEN2	副腎	カテコラミン	高血圧 心不全	一般内科 循環器科



犯人は現場にいない！

多くの医療者にとってMENとは

- 学生の頃習った覚えはある・・・
- 実際の患者さんに会ったことはあまりない
- 他領域の病変までなかなか手(と頭)が及ばない
- 標準的な診断法や治療法がよくわからない
- 日本の診療の現状がよくわからない
- 遺伝子診断の扱いをどうすればよいかわからない
- とにかく情報が少ない



「まれな病気」と「まれと思われている」病気

MENには特徴的な臨床所見はない

MENの個別病変は別個の診療科で診断されることが多い
他専門領域の病変に意識が及ぶか

知らなければ鑑別診断にあがってこない
「想起」が難しい疾患？ 気づきにくい症状？
そもそもMENの個別病変は確実に診断されているか？

MENの有病率

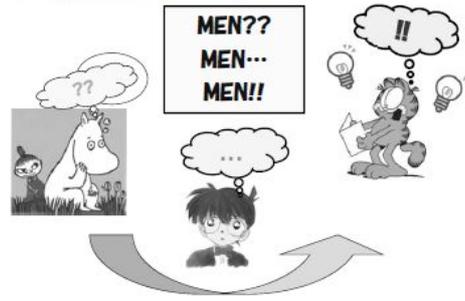
MEN1 : 1/30,000
MEN2 : 1/35,000

↓
世界ではそれぞれ約200,000人
日本ではそれぞれ約3-4,000人



多くの患者は診断されていないのでは？

診断を可能にするもの



MEN診療のエビデンス

日本での疫学調査 (1980, 90年代)

「MENはある程度白人に特異的な疾患である」
「けっこう患者さんいるけどな...」

MEN診療ガイドライン (2001)

MEN1:スクリーニングは5歳から
MEN2:幼児期に予防的甲状腺全摘を

自分はちょっとそこまで早めようと思わない
自分が診ている患者さんはもう少し経過がよいようだが...
日本の医療が「優秀」なのか？ 経過に人種差があるのか？
他の医師はどう考えているのか？ どう対応しているのか？

まずは現状把握

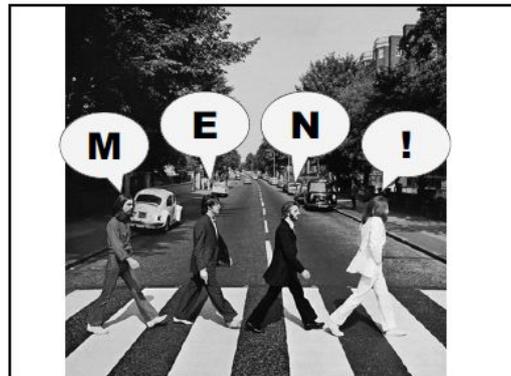
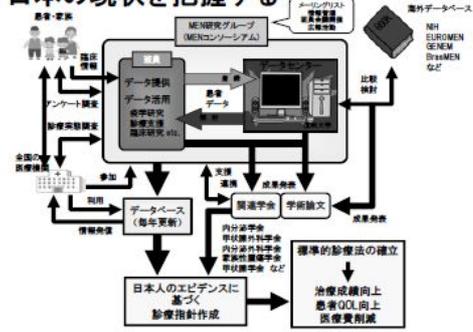
日本における診療実態を明らかにする
診断、個々の病変の自然歴や治療実態、予後

日本人患者の自然歴を追跡できるシステムを構築する
データ提供者が等しく利用できるものにする

海外の診療実態や自然歴との比較
複数施設のデータが必要

日本人患者に最適な診断・治療指針を作成する

日本の現状を把握する



**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野**

- 「患者数が少なく研究の進みにくい」
- 「難治性疾患」について、
- 「医療関係者等の関心を高め」、
- 「患者や病態の実態把握」、
- 「疫学調査治療実態の把握」、
- 「世界的な研究状況等の把握」を通じ、
- 「当該疾患の研究の発展と」
- 「診療の確立・向上に資する」とともに、
- 「指針の作成を行なう」こと。

MENコンソーシアムの目標

- ✓ 実態調査
- ✓ データベース構築
- ✓ 診療指針の作成
- ✓ 診断・治療法の向上
- ✓ 患者・家族の支援
- ✓ 啓発活動



症例登録を進める

- 症例登録**
1. 症例登録申請書（PDF）をダウンロードし、印刷する。
 2. 症例登録申請書に必要事項を記入し、医師の署名・捺印を行う。
 3. 症例登録申請書（PDF）をダウンロードし、印刷する。
- 症例登録のお願い**
1. 症例登録申請書（PDF）をダウンロードし、印刷する。
 2. 症例登録申請書に必要事項を記入し、医師の署名・捺印を行う。
 3. 症例登録申請書（PDF）をダウンロードし、印刷する。
 4. 症例登録申請書（PDF）をダウンロードし、印刷する。

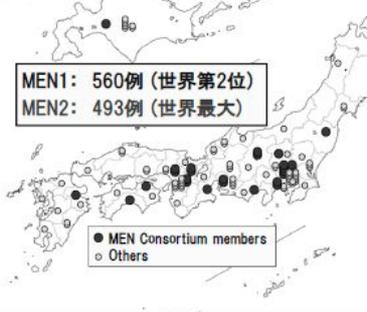
**多発性内分泌腫瘍症 (MEN)
症例登録のお願い**

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) の
難かれている状況

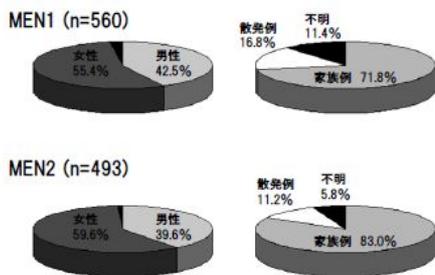
- ▶ 診断が困難な症例が増加している
- ▶ 治療法が不明な症例が増加している
- ▶ 治療法が不明な症例が増加している
- ▶ 治療法が不明な症例が増加している

多くの先生方のご協力が必要です

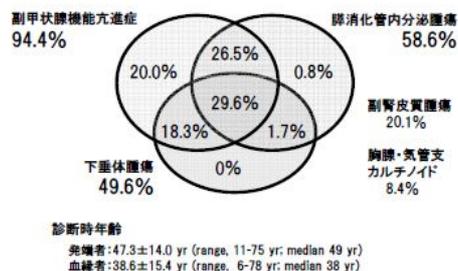
日本中からの登録



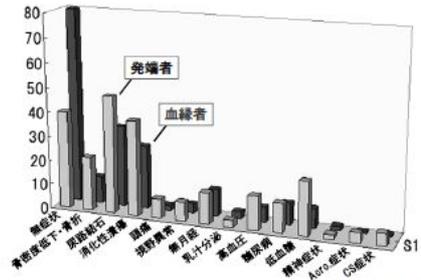
症例の背景



MEN1: 3主要病変の頻度

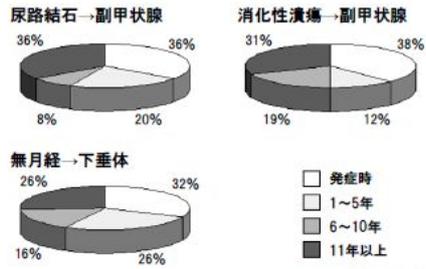


MEN1: 診断時臨床所見



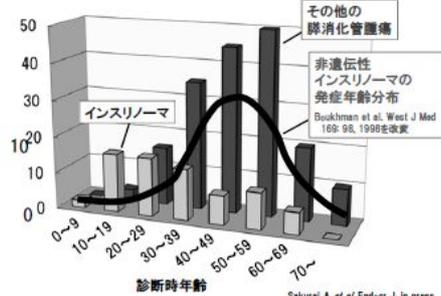
Sakurai A et al. Clin Endocrinol, 2012

MEN1: 症状発現から診断までの期間



Yamazaki M et al. Endocr J, In press

MEN1: インスリノーマは若年に発症する



Sakurai A et al. Endocr J, In press.

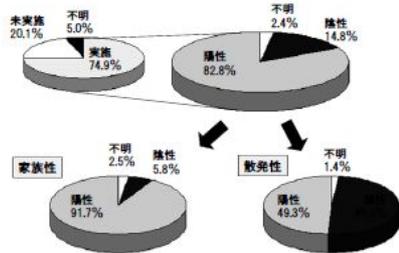
MEN1: 胸腺内分泌腫瘍の性差

	EUROPE	USA
症例数	756	560
胸腺カルチノイド	21 (2.8%)	28 (5.0%)
男女比	男:女 = 20:1	男:女 = 18:10
診断時年齢	42.7 (16-67)	43.6 (17-63)
家族性	18 (86%)	18 (64%)
手術	19 (91%)	23 (82%)
死亡	10 (48%)	8 (29%)



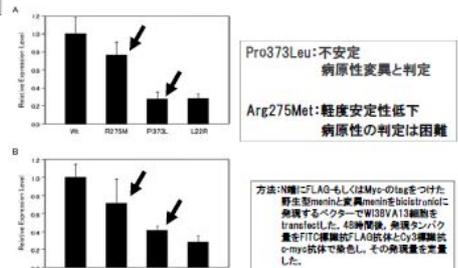
Sakurai A et al. Clin Endocrinol, In press.

MEN1: MEN1 遺伝子検査 (無記載例を除く)

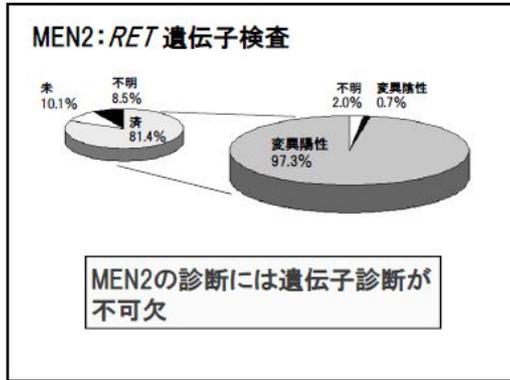
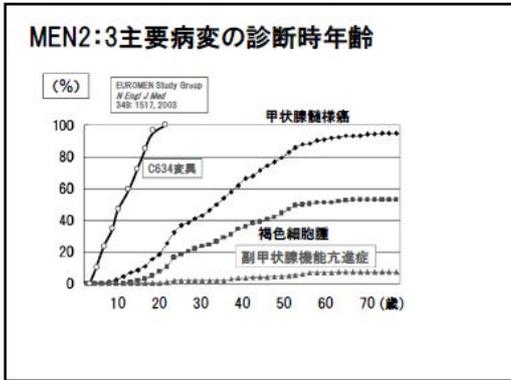
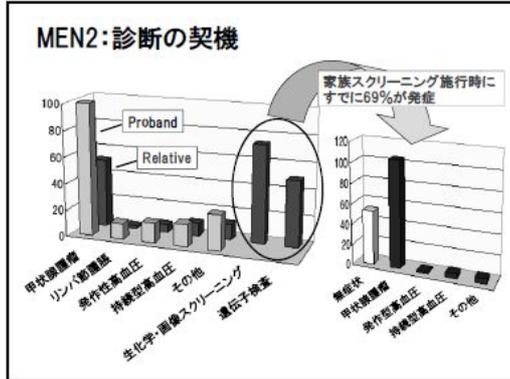
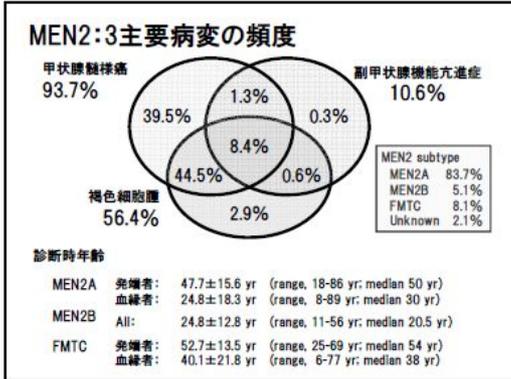


Sakurai A et al. Clin Endocrinol, 2012

病気の原因になっているかどうかを確認する



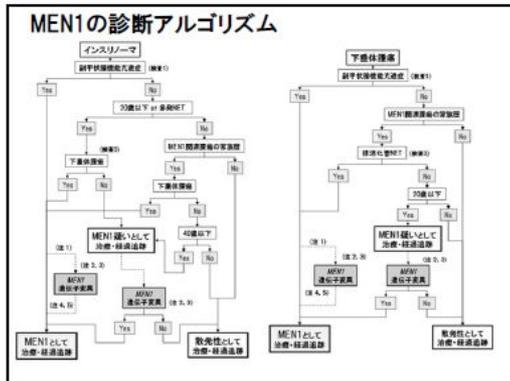
Nagamura Y et al. Endocr J, In press

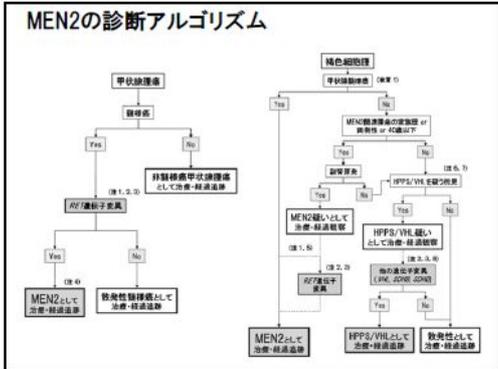


診療指針の作成

日本オリジナルの指針が必要
早く診断できる手引きが必要

臨床像の違い
医療の違い
使える医薬品
使える検査法
予防的治療の適用
日本の多くの臨床医の「目」に届ける





情報発信サイトを公開

<http://men-net.org>

MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト

MENIについて
 一般情報 [enter]

本サイトは、医療関係者の方、患者さんや一般の方に、MENIに関する情報をご提供します

医師関係者の方へ
 症例登録のお申し込み
 研究情報 [enter]

最新情報
 09.09.00 - むくろNo.20号を発行しました。
 09.09.00 - むくろNo.19号を発行しました。
 09年ニュースを見る

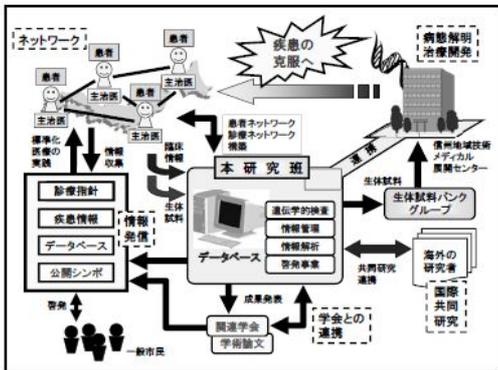
患者様へ
 MENI患者会

©多発性内分泌腫瘍症研究会 2009 All Rights Reserved.

情報発信・啓発活動

平成22年度
 MENシンポジウム記録集

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム



患者さんにとってMENとは

- 腫瘍(がん)がたくさんできる
- 病名も症状なじみがなく理解するのが難しい
- いつまでも検査や治療が続く
- いろんな診療科で治療が必要になる
- 情報がないし、主治医の説明も今ひとつ...
- 根本治療はないと言われた
- 子どもに遺伝するかもしれない
- 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なっ...

MENIにかかわる診療科

内科 遺伝診療科 内分泌外科

脳神経外科

50-60% 下垂体腫瘍

胸部外科 副甲状腺機能亢進症

60-70% 腸消化管内分泌腫瘍

消化器外科 消化器内科

泌尿器科

MEN2 内分泌外科

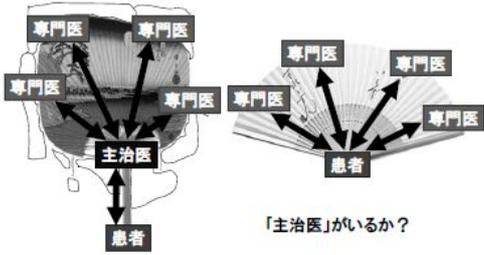
副甲状腺腫瘍 ほぼ100%

副甲状腺機能亢進症 10-20%

褐色細胞腫 60-80%

手術後もずっと定期管理が続く

団扇型診療と扇子型診療



MEN専門外来をはじめた

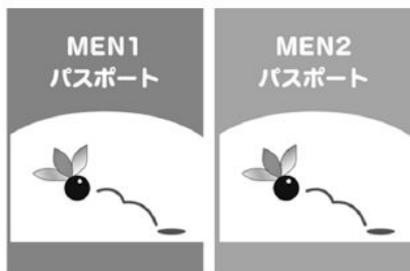


午前はMEN専門外来
午後はおしゃべり広場



患者・家族が集まる意義

- 病気を正しく知る
情報を共有する
自分の健康について「学ぶ」場を持つ
- 病気と上手に付き合う気持ちを持つ
自分だけではないということ
ひとりであるより仲間がいたほうがいい
お互いの経験や智恵を共有する
- 病気を克服する環境を作り出す
医療者に向けてのメッセージ
行政に向けてのメッセージ



遺伝性腫瘍の将来像

現在：早期診断，早期発見，早期治療，早期予防



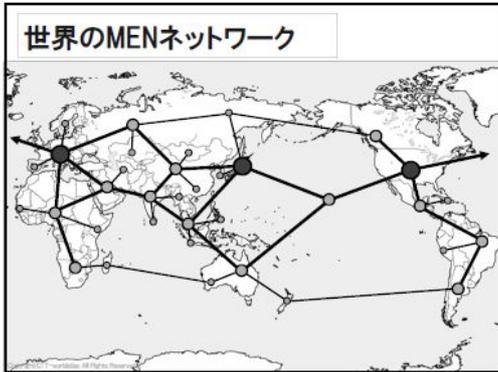
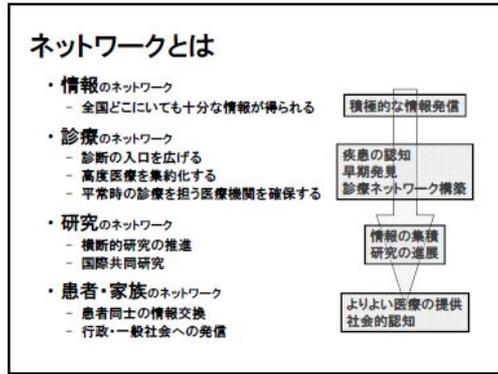
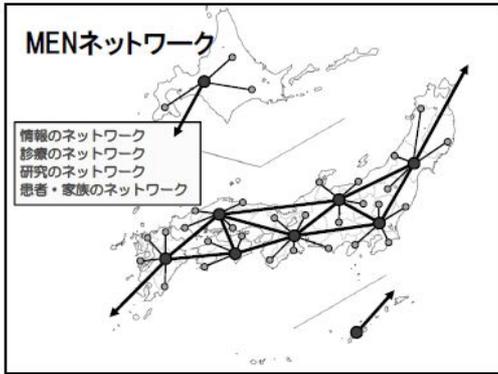
将来：早期診断，早期予防

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
遺伝子変異があることではなく、
変異で病気が生じることが問題



これの克服が医学の使命

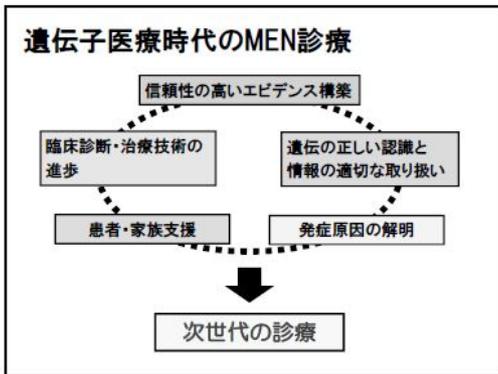




MENコンソーシアム会員 および 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班

新井正典	徳研有明病院	鈴木真一	福島県立医科大学
飯沼隆幸	東京女子医科大学	室山 浩	東京慈恵会医科大学
五十嵐謙人	日本医科大学	田中謙一郎	聖マリアンナ医科大学
伊藤康弘	慶応院	堀田博彦	国立がん研究センター研究所
今井孝夫	名古屋大学	島崎智子	京都大学
今村正之	関西電力病院	中谷 中	三重大学
梶谷康生	虎の門病院	中野正晋	慶応医科大学
三井 勝	国立病院機構東京都医療センター	中山智平	日本大学
内野真也	野口病院	沼田博真	京都大学
宇賀野隆	伊藤病院	花崎和弘	高知大学
岡本美空	東京女子医科大学	平山隆平	埼玉医科大学
小澤康史	群馬大学	福島博彦	福島県立医科大学
片井みゆ希	東京女子医科大学	福嶋敏光	信州大学
方波真由行	聖マリアンナ医科大学	廣内憲代典	東京女子医科大学
橋 貴史	筑波大学	北田公広	聖路加病院
神谷 真	金地病院	三浦大磨	虎の門病院
尾崎重樹	名古屋大学	綾川早貴	福島県立医科大学
大澤 英	慶応院	宮 孝博	慶応院
小泉滋樹	動脈協中央病院	宮内 昭	慶応院
河本 秀	関西電力病院	高田瑞希	東京クリニック
小松真司	京都大学	赤松智哉	慶応大学
藤井厚志	慶州大学	村岡孝光	香川大学
佐藤恵位	慶州大学	村上裕美	京都大学
清水一彦	日本医科大学	山崎智則	慶応大学
杉谷 隆	徳研有明病院	山田正博	群馬大学
杉野公則	伊藤病院		

(五十名編)



第19回日本家族性腫瘍学会市民公開講座 2013年7月27日 15:00 - 17:00
別府ビーコンプラザ 3階 国際会議室

プログラム

座長 櫻井晃洋

1. MENってどんな病気？

札幌医科大学医学部遺伝医学 櫻井晃洋

2. 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) について

京都大学大学院医療倫理学・遺伝医療学 小杉眞司

3. MEN1の治療

東京女子医科大学内分泌外科 堀内喜代美

4. 患者さんの体験談

5. 多発性内分泌腫瘍症2型 (MEN2) の診断

医療法人野口記念会野口病院外科 内野眞也

6. MEN2の治療

愛知医科大学乳腺・内分泌外科 今井常夫

1. MENってどんな病気？ 資料

第19回日本家族性腫瘍学会
市民公開講座2
多発性内分泌腫瘍症シンポジウム
2013年7月27日



MEN (エムイーエヌ) って どんな病気？

札幌医科大学医学部 遺伝医学
信州大学医学部 遺伝医学・予防医学
櫻井 晃洋

多発性 (Multiple): 病気がたくさんできる？

内分泌 (Endocrine): ホルモンのことかな？

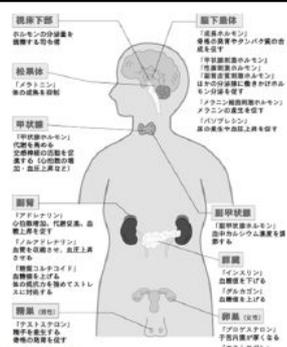
腫瘍症 (Neoplasia): がんのこと？



多発性内分泌腫瘍症

- 主にホルモンを作る臓器に、腫瘍が発生する病気
- 複数の臓器に腫瘍ができ、ひとつの臓器に複数できることも
- ホルモンを作らない一部の臓器にも腫瘍ができる
- 腫瘍は良性のものも悪性のものもある
- 遺伝性(体質性)の病気で、食事や運動、環境などは発病に影響しない

ホルモン？



http://www.taikyo.co.jp/health/memo12.html

ホルモンは血液中を運ばれる

送信側(ホルモン産生臓器)

ホルモンを合成し
血液中に放出

受信側(標的臓器)

ホルモンを受け入れる
「受容体」を持つ
ホルモンの信号を受けて
細胞の機能が変化する

ホルモンは血流によって
全身に運搬される

多発性内分泌腫瘍症 (MEN)

MEN1	MEN2
50-60% 下垂体腫瘍	副甲状腺腫 (MEN2B)
90%以上 副甲状腺機能亢進症	甲状腺癌様癌 ほぼ100%
副腎-外腎上腺腫	副甲状腺機能亢進症 10-20%
60-70% 腸消化管内分泌腫瘍	褐色細胞腫 60-80%
副腎皮質腫瘍	アムフィン腺腫 (MEN2B)
高血糖症	



MENの人はいくらいる？

MEN1 : 1/30,000
MEN2 : 1/35,000

世界ではそれぞれ約200,000人



日本ではそれぞれ約3-4,000人



多くの患者は診断されていないのでは？

MEN診断の問題点

- MENは「合わせ技」で診断される
- 臨床所見から個々の病変の診断に時間を要する
内分泌疾患共通の問題
- ひとつの病変の診断が他の病変の検索につながらない
MENの認知が不十分
臓器別縦割り診療の「壁」
高リスク群の拾い上げ基準が不明確

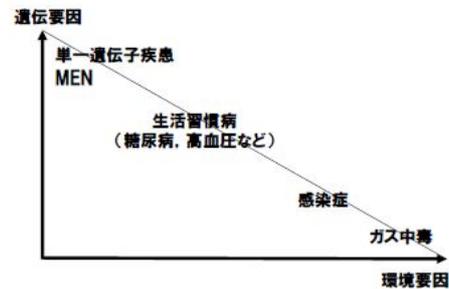
ホルモンの病気はわかりにくい

	腫瘍	主なホルモン	主な症状	受診科
MEN1	脳下垂体	プロラクチン	無月経	婦人科
	副甲状腺	副甲状腺ホルモン	尿路結石 十二指腸潰瘍	泌尿器科 消化器科
	膵	ガストリン インスリン	十二指腸潰瘍 意識混濁、失神	消化器科 神経内科、精神科
MEN2	副腎	カテコラミン	高血圧 心不全	一般内科 循環器科

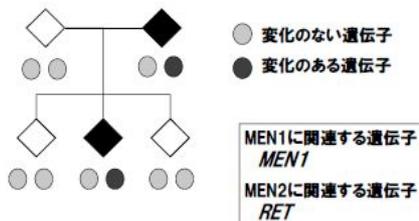


犯人は現場にいない！

遺伝要因と環境要因



MENに関する遺伝子の伝わり方



患者さんにとってのMEN

- 腫瘍(がん)がたくさんできる
- 病名も症状なじみがなく理解するのが難しい
- いつまでも検査や治療が続く
- いろんな診療科で治療が必要になる
- 専門家が少ない
- 根本治療はまだない
- 子どもに遺伝するかもしれない
- 同じ境遇の人、相談する相手がいない
-

まずはMENをよく知ろう

情報サイトがあります <http://men-net.org>

国立がん研究センター がん予防・検診・診断部 がん予防・検診・診断部 がん予防・検診・診断部
がん予防・検診・診断部 がん予防・検診・診断部 がん予防・検診・診断部
がん予防・検診・診断部 がん予防・検診・診断部 がん予防・検診・診断部

MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト

MENについて
一般情報 (center)

本サイトは、医療関係者の方、患者さんや一般の方に、MENに関する情報を提供します。

医療関係者の方へ
最新情報のお届け
研究情報 (center)

最新情報
2013.5.28 / 本報「MEN」の20周年特別号が出版されました。
2013.5.23 / 「日本多発性内分泌腫瘍学会学術大会」の開催へ
2013.3.3 / 「平成25年度 MENの診療 最新情報」の
発表が行われました。

サイト内検索
検索

© 2013 MEN-Net.org

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム 2013年9月21日 13:00 - 15:30
東京YWCA会館（お茶の水）カフマンホール

プログラム

座長 櫻井晃洋

1．開会のあいさつ

札幌医科大学医学部遺伝医学 櫻井晃洋

2．MEN1型の病態と治療について

東京女子医科大学内分泌外科 岡本高宏

3．MEN2型の病態と治療について

愛知医科大学乳腺・内分泌外科 今井常夫

4．患者さんの体験談

5．最近の医療行政と医療制度等について

札幌医科大学医学部遺伝医学 櫻井晃洋

6．フリートーク

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

多発性 内分泌腫瘍症 シンポジウム



厚労科研研究班と患者・家族の会の共催で、
多発性内分泌腫瘍症シンポジウムを開催いたします。
医療は日々進んでおります。少しでも新しい知識を得るために、
患者さん、ご家族の方々、また本疾患に関心をお持ちの
医療関係者の皆様のご参加をお待ちしております。

期 日 **2013.9/21 (土) 13:00~15:30**

会 場 **東京YWCA会館(お茶ノ水)カフマンホール**

東京都千代田区神田駿河台1-8-1 tel 03-3293-5421 e-mail:office@tokyo.ywca.or.jp

参加無料 定員100名

【プログラム】

- MEN1型の病態と治療について 東京女子医科大学内分泌外科 岡本高宏先生
- MEN2型の病態と治療について 愛知医科大学乳腺内分泌外科 今井常夫先生
- 患者会より1型・2型の体験談
- 最近の医療行政と医療制度等について 札幌医科大学遺伝医学 櫻井晃洋先生
- フリートーク(質問・意見)

【締切日】 2013年9月10日(火)

【申し込み方法】

裏面の参加申込書をご記入の上FAXいただくか、
下記e-mailにて受け付けております。

FAX : 0263-37-2619

e-mail : iden2@shinshu-u.ac.jp



【事務局】 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座内 〒390-8621 松本市旭3-1-1 TEL : 0263-37-2618

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究」

MENの遺伝子解析に関する研究

研究分担者 内野 眞也 所属 役職 医療法人野口記念会野口病院 外科部長

研究要旨： MEN診療の標準化実現に向け、当院では本研究班の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、昨年度からの総検査数はMEN1遺伝学的検査65例（当院症例10例、本研究班参加施設からの依頼症例55例）、RET遺伝学的検査73例（当院症例17例、本研究班参加施設からの依頼症例56例）となっている。また当院のMEN1およびMEN2症例についてMENコンソーシアムデータベースへの登録を行い、その後の追跡調査や定期検査に伴う登録情報の更新を継続中である。さらに他施設のMEN1およびMEN2症例の新規登録の状況確認および未登録症例の登録依頼を実施し、新たな症例登録の推進を行った。

また遺伝学的検査の質を保証するために必要な配慮について検討し、当院遺伝子検査室の検査体制の充実に努めた。これにより当院で実施しているMEN1およびRET遺伝学的検査を他施設の医師においても利用しやすい検査体制が構築されることで、協力施設が増え今後新たなMEN症例登録へとつながると考えられる。

A．研究目的

MEN患者に適切な医療を提供するために必要なツールの一つとして、MEN1遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査は欠かせない。本研究ではMEN診療の標準化実現に向け、両遺伝学的検査の実施によるMEN症例のデータ収集およびMENコンソーシアムデータベースへの症例登録の推進、遺伝学的検査の精度管理や当院遺伝子検査室の体制充実に伴う遺伝学的検査の質向上を目的とした。

B．研究方法

1) 当院症例を対象とした検査

当院症例については、まずカウンセリングを施行し、同意取得後に採血、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 8, 10, 11, 13, 14-16のシーケンス解析を実施した。結果の説明は、医師より口頭にて説明し、その際説明用資料としてシーケンスデータとアミノ酸-コドン対応表を用いた。変異陽性症例については上記資料に加えて正常配列のシーケンスデータを用いて説明することで、変異の存在を視覚的に捉え易いよう配慮した。

遺伝学的検査の結果、MEN1あるいはMEN2と確定した当院症例についてはMENコンソー

シームデータベースへの登録を行い、定期検査や追跡調査に伴う登録情報の更新を継続して行っている。

2) 本研究班参加施設からの依頼検査

他施設の症例については次のような流れで両遺伝学的検査を実施した。当院医師と依頼元医師とで症例情報・検体輸送方法・検体受付から結果報告までの流れについて確認、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送付。

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、場合によっては参考文献を添付し送付した。

本研究班参加施設からの依頼検査で変異を認めた症例についてMENコンソーシアムデータベースへの新規登録の状況確認を行った。未登録であった症例は依頼元医師へ症例登録の依頼を行った。

3) 遺伝学的検査の質保証向上のための環境整備

遺伝学的検査精度管理の検討(検体処理、解析機器、データ解析)、他施設検体の検査実施体制の整備(依頼受付から結果報告までの手順書作成)、依頼元医師において理解しやすい結果報告書記載方法の検討を行った。

(倫理面への配慮)

1) 当院症例を対象とした検査

遺伝カウンセリングを実施し、文書にて同意を得た上で遺伝学的検査を実施した。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とした。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、遺伝学的検査に携わるスタッフのみで管理した。パソコンは常時施錠された室内に設置しており、スタッフそれぞれが所持する個人IDカードにて解錠可能である。

2) 本研究班参加施設からの依頼検査

検体到着後、まず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を対象とした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、結果報告書類を送付した。送付時には医師、検査担当者、家族性腫瘍コーディネーターにより慎重に報告書の確認を行った。

C. 研究結果

本研究において当院症例を対象とした遺伝学的検査数はMEN1遺伝学的検査10例(発端者診断6例、血縁者診断4例)、RET遺伝学的検査17例(発端者診断12例、血縁者診断5例)であった。このうちMEN1遺伝子変異は5例(発端者2例、血縁者3例)、RET遺伝子変異は6例(発端者3例、血縁者3例)に認められ、MENコンソーシアムへのデータ登録および追跡調査や定期検査に伴うデータ更新を行った。

本研究班参加施設からの依頼検査においてはMEN1遺伝学的検査55例(発端者診断40例、血縁者診断15例)、RET遺伝学的検査56例(発端者診断29例、血縁者診断27例)であった。このうちMEN1遺伝子変異は23例(発端者17例、血縁者6例)、RET遺伝子変異は26例(発端者13例、血縁者13例)に認められた。さらに当院で解析をを実施した各施設のMEN1およびMEN2症例についてMENコンソーシアムへの新規登録の状況確認を行った。未登

録の症例については各施設に登録を依頼した。登録依頼にあたり、登録が必要な症例に関する情報（結果報告書、依頼症例に関するメールや資料）および当院で作成したデータベース登録確認調査用紙（FAX返信用）を郵送した。

また、遺伝学的検査の質保証の向上に向けた取り組みとして、遺伝学的検査精度管理：ポジティブコントロールおよびネガティブコントロールの同時解析、解析操作全工程におけるダブルチェック体制、発端者診断で変異陽性検体には再検査を実施、血縁者診断では変異の有無に関わらず再検査実施、使用機器の定期メンテナンス、得られたシーケンスデータのトリプルチェック（臨床検査技師、遺伝子分析科学認定士、臨床遺伝専門医）、他施設検体の検査実施体制の整備：検体の取り扱い、検体受付から結果報告の方法までを明確に提示することで、依頼元医師が本検査を利用しやすいよう配慮した。結果の評価および結果報告書の記載方法の工夫：検出された遺伝子配列の変化について、さまざまなデータベースを用いた調査や既報告論文の検索により慎重に検討し、その変化の意義について解釈・評価した上で報告書に記載し、依頼元医師に報告した。また、依頼元医師において理解しやすく視覚的にも捉えやすいよう結果報告書の記載方法を工夫した。

D. 考察

平成24年度の検査依頼数は13施設55例であったのに対し、平成25年度は2月18日現在で21施設56例となっており、依頼施設数が増えている。本研究班の活動が知られるようになり、MENを疑う症例に遭遇した医師からの問い合わせおよび本研究班への参加が得

られたことで、MEN1遺伝子、RET遺伝子ともに遺伝学的検査件数が増えてきていると思われる。このことから本研究班の活動が広まってきており本症に関する認識が高まってきていることが伺える。さらに本研究班参加施設と各地域の医療機関とのネットワークが構築されMENを疑う症例を見つけだす体制が整いつつあること、またMENを疑う症例に遭遇した医師にとって本研究班の遺伝学的検査システムが利用しやすい環境になってきたことを示すのではないかと考えている。

また、検査件数の増加に伴い、新たなMEN家系に遭遇することも多い。MEN診療の標準化実現に向け、本邦の症例データの蓄積は欠かせない。他施設への研究協力の呼びかけに加え、協力施設の症例登録の状況確認や未登録症例の依頼実施による症例登録のサポートを継続することで、今後も新たなMEN症例登録の推進に努めたい。

さらにMEN症例のデータ集積に加え、質の高い遺伝学的検査の提供について検討した。内容は研究結果に上述した通りである。遺伝学的検査に関する様々なガイドラインを参考にし、遺伝学的検査を行う上での精度管理に加え、またこれまでの他施設からの問い合わせや相談を加味することで他施設検体の実施体制の充実に努めた。

このように当院遺伝子検査室の検査体制の充実を図ることで、当院で実施しているMEN1およびRET遺伝学的検査を他施設の医師においても利用しやすい検査体制の基盤が構築されつつあると考えている。今後も遺伝学的検査の実施に加え、各施設の症例登録状況の確認など新たな症例登録へとつながるよう遺伝学的検査実施施設としてできることについて検討し、MENデータ蓄積に努

めたい。

E. 結論

今後も両遺伝学的検査実施を通して、本邦におけるMEN症例のデータ集積に努めたい。また、MEN診療の標準化の実現に向け、遺伝学的検査の質を高めるべく精度管理についても検討を継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表

平成24年次

英語論文

1. Sakurai A, Uchino S., et al., Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan.: Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb;78(2):248-54.
2. Yamazaki M, Uchino S., et al., Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked.: Endocr J. 2012;59(10):859-66.
3. Enomoto K, Uchino S., et al., A case of cystadenocarcinoma of the ectopic salivary gland: comparison of pre-operative ultrasound, CT and MR images with the pathological specimen. Dentomaxillofac Radiol. 2012 May;41(4):349-54.
4. Enomoto Y, Uchino S., et al., Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure.: World J Surg. 20

12 Jun;36(6):1241-6.

5. Sakurai A, Uchino S., et al., Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database.: Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Apr;76(4):533-9.

日本語論文

1. 内野真也、他、乳腺・内分泌領域甲状腺腫瘍に対する頸部小切開手術法、手術66巻10号Page1455-1459(2012)
2. 内野真也、多発性内分泌腫瘍症2型集計結果、日本外科学会雑誌113巻4号Page362-367(2012)
3. 内野真也、他、国内における多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)の遺伝学的検査の現状と新しい治療法、家族性腫瘍12巻1号Page7-11(2012)
4. 内野真也、他、甲状腺癌の臨床と穿刺吸引細胞診・遺伝学的検査、医療と検査機器・試薬35巻3号Page347-353(2012)
5. 内野真也、家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療、日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌29巻3号Page189-192(2012)

平成25年次

英語論文

1. Enomoto K, Uchino S., et al., Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence.: Endocr J.2013;60(5):629-35.
2. Sakurai A, Uchino S., et al., Thyroid neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions.: Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Feb;78(2):248-54.

3. Choi YS, Uchino S., et al., A Case of medullary thyroid carcinoma with de novo V804M RET germline mutation.: Korean Med Sci. 2013 Jan;28(1):156-9.

4. Enomoto K, Uchino S., et al., A Novel Surgical Technique for Thyroid Cancer with Intra-Cricotracheal Invasion: Windmill Resection and Tetris Reconstruction.: Indian J Surg. 2013 Jan. [Epub]

5. Imai T, Uchino S., et al., MEN Consortium of Japan High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol. 2013 Apr 15;168(5):683-7.

日本語論文

1. 大石一行、内野眞也、他、髄様癌と乳頭癌を同時性に認めた甲状腺癌の1手術例、日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌30巻1号Page72-76(2013)

2. 丸田淳子、内野眞也、他、細胞診診断の迅速報告を考える 甲状腺穿刺吸引細胞診の迅速運用、日本臨床細胞学会九州連合会雑誌44巻Page25-29, (2013)

3. 内野眞也、診療における方向性 小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期、最新医学68巻9号Page1867-1873 (2013)

4. 内野眞也、多発性内分泌腫瘍症2型疫学、診断、遺伝医療、日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌30巻2号Page106-109(2013)

5. 内野眞也、甲状腺の生理学、病理学および外科学的研

究(1909年)、Surgery Frontier20巻1号Page49-55(2013)

2. 学会発表

平成24年次

1. 内野眞也、他、MENコンソーシアムデータによるMEN2の日本の現状、家族性腫瘍(1346-1052)12巻2号Page51(2012.5)

2. 鈴木嘉美、内野眞也、他、遺伝的な問題を抱える患者への看護を振り返る ある一人の対象患者からのインタビューより、家族性腫瘍(1346-1052)12巻2号PageA45(2012.5)

3. 首藤茂、内野眞也、他、家族性疾患における家系図の運用について、家族性腫瘍(1346-1052)12巻2号PageA43(2012.5)

4. 伊藤亜希子、内野眞也、他、遺伝学的検査結果の報告書の違いから生じる医療過誤を防止するには、家族性腫瘍(1346-1052)12巻2号

平成25年次

1. 内野眞也、わが国におけるMEN診療 MEN2の発症前診断と甲状腺全摘の時期、第86回日本内分泌学会学術集会、宮城、2013.04.25-27

2. 内野眞也、他、遺伝性髄様癌に対する遺伝学的検査の現状と問題点、第25回日本内分泌外科学会、山形、2013.05.23-24

3. 内野眞也、多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)の診断、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

4. 小田瞳、内野眞也、他、縦隔副甲状腺腫が遺残したMEN1型の2症例、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

5. 山崎雅則、内野眞也、他、多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に合併する副腎腫瘍

の特徴とMEN1診断への影響、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

6. 渡邊陽子、内野眞也、他、当院におけるHRPT2/cdc73遺伝子解析、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

7. 脇屋滋子、内野眞也、他、MEN1遺伝子診断の先進医療承認、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

8. 西岡加奈、内野眞也、他、家族性疾患看護チームの活動報告、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

9. 木村渚、内野眞也、他、家族性腫瘍患者との関わりを通して RET遺伝学検査を受けた患者の思い、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

10. 工藤義美、内野眞也、他、家族性腫瘍患者の受診行動について MEN1の患者の事例を振り返って、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

11. 河野沙織、内野眞也、他、看護師の家族歴聴取の運用・看護師の立場から家族性疾患を拾い上げるための現状と問題点、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

12. 伊藤亜希子、内野眞也、他、多発性内分泌腫瘍(MEN1、2) MEN診療体制の現状と課題 MEN2、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

13. 内野眞也、他、家族性副甲状腺機能亢進症の遺伝子診断、第46回日本甲状腺外科学会学術集会、愛知、2013.09.26-27

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（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

「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」
診療ネットワーク構築に関する研究

研究分担者 氏名 今井常夫 所属 愛知医科大学 乳腺・内分泌外科 役職 教授

研究要旨：

診療ネットワークの充実と可視化：MEN コンソーシアムに参加していない一般病院から臨床的に MEN が疑われる症例について、東海地方で MEN コンソーシアムの拠点病院となっている愛知医科大学病院でコンサルテーションを受け付けている。一般病院では内分泌内科専門医でも数年に 1 回 MEN 患者を担当する程度のことが多く、遺伝子検査・遺伝子カウンセリング・どこまでの精密検査をするか、治療方針決定などは手探りの状態である。年齢や検査結果などから、診断および治療方針のアドバイスを日常的に行うことで、診療ネットワークの充実に努めてきた。特に遺伝子検査・遺伝子カウンセリングについては、一般病院では対処することがむづかしく、この場合は愛知医科大学病院を受診してもらい、遺伝子カウンセリングを受けた後に遺伝子検査の採血を行っている。MEN コンソーシアムにおける研究として、野口病院で MEN 遺伝子検査を実施し、結果は愛知医科大学病院で患者に直接説明するとともに、紹介元の一般病院担当医師にも遺伝子検査報告書のコピーを郵送して情報を共有している。

MEN コンソーシアムに登録された MEN2 の褐色細胞腫の発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・発端者が否か・RET 変異コドンについて、登録データを詳しく解析した。MEN2 の褐色細胞腫は、発端者を除く家族構成員の浸透率を計算したところ、RET 遺伝子変異により浸透率に大きな違いがあることが判明した。MEN2 の褐色細胞腫全体では浸透率は 50%と欧米から従来報告されていた結果と大差ない結果であったが、コドン 634 変異では年齢とともに浸透率が上昇しつづけ、77 才で 88%と高い浸透率となるデータが得られ、従来報告されていない高い浸透率であった。コドン 634 の変異アミノ酸による浸透率の違いも集計したところ、アルギニンへの変異がもっとも浸透率が高いという結果であった。欧米で多く報告されているトリプトファンへの変異例は本邦の集計では 1 例も認められなかった。欧州からエクソン 10 の変異（コドン 611、618、620）においても年齢とともに浸透率が上昇し続ける結果が報告されていたが、日本人のデータでは 50 才を過ぎると浸透率は上昇しないという結果で、欧州からの報告とは異なっていた。

A．研究目的

診療ネットワークの充実と可視化：専門家が少ない MEN の診療について、一般病院で専門家にコンサルテーションできるネットワークシ

ステムを構築することを目的とした。

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ことも目的とした。

B．研究方法

診療ネットワークの充実と可視化を構築する前段階として、MENコンソーシアムに参加している医師のメーリングリストを作成し、一般病院からの症例相談に対応する体制を整えた。各地域で拠点病院を決め、各地域の一般病院からのコンサルテーションを受ける体制の整備を進めている。

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・解析した。連結可能匿名化番号をもとに、登録施設へ個別に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

MENコンソーシアムに参加していない一般病院から臨床的にMENが疑われる症例について、東海地方でMENコンソーシアムの拠点病院となっている愛知医科大学病院でコンサルテーションを受け付けている。一般病院では内分泌内科専門医でも数年に1回MEN患者を担当する程度が多く、遺伝子検査・遺伝子カウンセリング・どこまでの精密検査をするか、治療方針決定などは手探りの状態である。年齢や検査結果などから、診断および治療方針のアドバイスを日常的に行うことで、診療ネットワークの充実に努めてきた。特に遺伝子検査・遺伝子カウンセリングについては、一般病院では対処することがむづかしく、この場合は愛知医科大学病院を受診してもらい、遺伝子カウンセリングを受けた後に遺伝子検査の採血を行っている。MENコンソーシアムにおける研究として、野口

病院でMEN遺伝子検査を実施し、結果は愛知医科大学病院で患者に直接説明するとともに、紹介元の一般病院担当医師にも遺伝子検査報告書のコピーを郵送して情報を共有している。

MEN2の登録症例493例のうち褐色細胞腫有りは212例であった。MENコンソーシアムに登録されたMEN2の褐色細胞腫の発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・発端者か否か・RET変異コドンについて、登録データを詳しく解析した。MEN2の褐色細胞腫は、発端者を除く家族構成員の浸透率を計算したところ、RET遺伝子変異により浸透率に大きな違いがあることが判明した。MEN2の褐色細胞腫全体では浸透率は50%と欧米から従来報告されていた結果と大差ない結果であったが、コドン634変異では30才：25%、50才：52%、77才で88%と年齢とともに浸透率が上昇しつづける高い浸透率となるデータが得られ、従来報告されていない高い浸透率であった。最高年齢は75才で手術された。コドン634の変異アミノ酸による浸透率の違いも集計したところ、アルギニンへの変異がもっとも浸透率が高いという結果であった。欧米で多く報告されているトリプトファンへの変異例は本邦の集計では1例も認められなかった。コドン918変異はほとんどが発端者だが56才までに100%が褐色細胞腫を発症した。コドン634、918以外の変異では、浸透率は最大のもので32%だった。欧州からエクソン10の変異（コドン611、618、620）においても年齢とともに浸透率が上昇し続ける結果が報告されていたが、日本人のデータでは50才を過ぎると浸透率は上昇しないという結果で、欧州からの報告とは異なっていた。

D．考察

MEN遺伝子検査が保険診療で行えない現状は、一般病院でMEN患者を診療するにあたって、疾患の早期発見・早期治療に支障をきたしている。家族歴や既往歴からMENであることが間違いのない場合においても、保因者診断のためには発端

者の遺伝子診断は必須である。また、今回のMEN2褐色細胞腫の解析から明らかになったように、すでにMEN2と診断された発症者においても、遺伝子検査結果を知ることにより、変異コドンの部位やアミノ酸変異の種類によって褐色細胞腫発症リスクを知ることができることが判明した。MENコンソーシアムのネットワークを活用することにより、地域の拠点病院を通してMEN遺伝子診断を一手に引き受けている野口病院へ検体を集めることにより、正確に迅速にMEN遺伝子検査が可能となっている。このような診療ネットワークを全国レベルで構築することがMENの診療レベルの向上に寄与すると考えられる。

今回の解析からMEN2における褐色細胞腫は、コドン634変異では甲状腺髄様癌と同じく大多数の症例において褐色細胞腫を発症するリスクがあり、終生褐色細胞腫のスクリーニングを継続する必要があると考えられた。

E. 結論

MENの国内診断・治療に関わる診療ネットワークの整備は、MENの診療レベルの向上に寄与する。

MEN2のコドン634変異症例は、褐色細胞腫を発症するリスクは極めて高いので副腎褐色細胞腫発症に関する経過観察を終生必要とする。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuneo Imai, Shinya Uchino, Takahiro Okamoto, Shinichi Suzuki, Shinji Kosugi, Toyone Kikumori, Akihiro Sakurai. High pene-

trance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *European Journal of Endocrinology* 168 (5):683-687, 2013

今井常夫 副腎部分摘出術の適応と功罪
ホルモンと臨床 60:485-488, 2013

今井常夫 多発性内分泌腫瘍症2型 治療、
サーベイランス 日本内分泌・甲状腺外科学会
雑誌 30:110-113, 2013

2. 学会発表

Establishment of MEN consortium in Japan and analysis of a multicenter database.

11th Postgraduate Course in Endocrine Surgery 2013/11/8 Tsuneo Imai

Laparoscopic adrenalectomy. 11th Postgraduate Course in Endocrine Surgery 2013/11/8 Tsuneo Imai

Thyroidectomy. 11th Postgraduate Course in Endocrine Surgery 2013/11/8 Tsuneo Imai

わが国におけるMEN診療 第86回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム13 2013/4/26 今井常夫

MEN2の治療 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座 2013/7/27 今井常夫

MEN2型の診断と治療について 多発性内分泌腫瘍症シンポジウム 2013/9/21 今井常夫

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

「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」

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブックの作成・公開と重症度分類

研究分担者 岡本高宏 東京女子医科大学内分泌外科 教授
研究協力者 堀内喜代美 東京女子医科大学内分泌外科 准講師

研究要旨：

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブックの分担執筆、学会および患者会への啓蒙活動、そして臨床研究を行った。また、重症度分類を試み、提案した。これらは患者とその家族の健康アウトカム向上に役立つことが期待できる。

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症（MEN）はその基本となる構成病変が多岐にわたり、かつその他にもさまざまな病変を伴う。MENの診療には高度に専門的な知識と技量を要するが、希少疾患であるために各構成疾患の診断や治療についての臨床経験は限定的である。本研究の目的はMENに悩む患者とその家族の健康アウトカムを高めることである。

B．研究方法

（1）診療ガイドブックの作成

MEN診療の標準化を図るため「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の作成を行う。研究分担者と協力者は収集したエビデンスをもとにガイドブックの分担執筆を行う。

（2）学会啓蒙活動

学会集會への参加を通じて、MENの診療に関する知識の啓蒙を図る。

（3）臨床研究

MENの診療において究明すべき課題を探り、臨床研究を行ってその解決を図る。

（4）重症度分類

MENは疾患が多臓器にわたり、かつ症状のあり様は多彩である。同じ診断名であっても直面する症状や医療がもたらす日常生活への影響

には大きな個人差がある。診療や患者支援にあたってはその差を考慮することが重要である。そこで研究班は病変の有無とその程度に基づいた重症度分類を作成した。

C．研究結果

（1）診療ガイドブックの作成と公開：「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の分担執筆を担当した。同ガイドブックは2013年4月に刊行され、公開された。

（2）学会啓蒙活動：第85回、86回日本内分泌学会学術総会のシンポジウム、および第19回日本家族性腫瘍学会学術集會のシンポジウムと市民公開講座に参加し、講演した。

（3）臨床研究：

MEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績、MEN1の遺伝子変異と臨床像との関連、そしてMEN2における予防的甲状腺全摘の症例報告が論文として掲載された。

（4）重症度分類

重症度分類作成にあたっては、個々の病変の有無と症状の程度、そしてそれらが及ぼす身体的、社会的負担を評価できるようにした。評価はスコア化し、各病変のスコアとその数に基づいて重症度のグレードを設定した。

D. 考察

MENは希少疾患であり、かつ構成病変が複数の臓器にわたるため、適切な管理方針の決定は内分泌専門医にとっても容易ではない。診療ガイドブックの公開や啓蒙活動はMEN診療の質向上、ひいては患者とその家族の健康アウトカム向上に役立つであろう。また、重症度分類は診療や患者支援にあたって有用な指標となることが期待される。

E. 結論

希少疾患であるMENにおいても集団データの活用と個の特徴把握の両者を心掛けることが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T. An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution. Surg Today 2012;43(8): 894- 899.

名取恵子, 坂口智一, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂本明子, 堀内喜代美, 岡本高宏. 予防的甲状腺全摘術を行った多発性内分泌腫瘍症(MEN) 2Aの1例. 日本甲状腺学会雑誌, 2013;4(1):60-61.

2. 学会発表

Horiuchi K, et al. Rare disease

associated with multiple endocrine neoplasia type 1? 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia, Program & Abstract Book p63, 2012.

堀内喜代美, MEN2の診断. 第85回日本内分泌学会学術総会, 日本内分泌学会雑誌 88(1):171, 2012.

堀内喜代美. わが国におけるMEN診療: MEN1における希少疾患. 第86回日本内分泌学会学術総会, 日本内分泌学会雑誌 89(1):176, 2013.

岡本高宏. シンポジウム1: 多発性内分泌腫瘍症(MEN1, 2). 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会, 家族性腫瘍, 13(2):A13, 2013

岡本高宏. 市民公開講座2: MEN1の治療. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会, 家族性腫瘍, 13(2):A79, 2013

岡本高宏. MEN1の病態と治療. 多発性内分泌腫瘍症シンポジウム. 東京, 2013

堀内喜代美, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂口智一, 名取恵子, 坂本明子, 岡本高宏. 当科におけるMEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績: 手術術式とその予後. 家族性腫瘍, 13(2):A55, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「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」

MENの遺伝カウンセリングで求められる対応についての研究

研究分担者 小杉真司 所属 役職 京都大大学院医学研究科 教授

研究要旨：

MEN の遺伝カウンセリングで求められる対応について明らかにすることを目的に、MEN1 及び MEN2 疑いまたは診断を受けた本人およびその家族で、20 歳以上で、本研究に同意が得られた人を対象として、次の方法を用いて研究を実施した。1)面接方法は、1 対 1 の対面式面接、2)インタビューの構造は半構造化面接、3)分析方法は、グランデッド・セオリー・アプローチを用いた質的帰納的分析である。対象者は、MEN1（疑い）10 名、MEN2（疑い）5 名の合計 15 名。男性 5 名、女性 10 名で、平均年齢は約 39 歳であった。語りを分析した結果、初回だけでなく繰り返しいつでも相談してねと言われることで本当に相談していいんだと思える場合があること、他の人の相談例があることで聞きたいことが具体化すること、遺伝カウンセリング担当者側から家族の話題にも触れることで家族の相談をしやすくなること等がわかった。また、身近で対等な関係、真剣に向き合う態度、アドバイスや励ましではなく十分に傾聴し共感的に理解すること、どうにもならないことへのあたたかい見守りを望んでいること等がわかった。今回は MEN 疑いまたは診断された方とその家族を対象にインタビュー調査を実施し、クライアントが遺伝カウンセリングに求めることについての語りの一部をまとめた。今回の結果から、クライアントが質問や悩みを切り出しやすいきっかけ作りとして、いつでも相談してねと何度も声をかけることや、相談例や体験談の提示、家族の話題にも触れるなどの工夫が考えられた。特に家族性腫瘍の遺伝カウンセリングで、家族の話題にどのように触れるかについては、今後も十分な検討が必要ではないかと考える。また、クライアントが思いを十分話せる雰囲気作りとしては、クライアントがどんなことを話しても評価したり非難したりしないというだけでなく、十分悩むことを保障された場とすることが重要ではないかと考えられた。

A．研究目的

MEN の遺伝カウンセリングで求められる対応について明らかにすること

B．研究方法

MEN1 及び MEN2 疑いまたは診断を受けた本人およびその家族で、20 歳以上で、本研究に同意が得られた人を対象にした。

1)面接方法は、1 対 1 の対面式面接、2)インタビューの構造は半構造化面接、3)分析

方法は、グランデッド・セオリー・アプローチを用いた質的帰納的分析である。

（倫理面への配慮）

京都大学医の倫理委員会の承認を受けている。

C．研究結果

遺伝カウンセリングに対する希望として 7 つのカテゴリーがあることが明らかとなった。カテゴリーとその詳細を示す。

1. アドバイスや励ましではなく、十分に傾聴し、共感的に理解し、見守って欲しい

- 悩んだり落ち込んだりする機会を奪わないほうが良い
- 悩むことが成長のきっかけとなる可能性あり
- 苦しい時に一番必要なのは時間の経過
- 共感的な態度で聴いてもらえるだけで気持ち安らぐ
- ちゃんと聴いてもらえると心を開きやすく安心もする
- 手を差し伸べたり一緒に悩んだりしてくれないと辛い

2. 遺伝からの逃避と向き合う気持ちの共感的理解

- 自分の世代だけで終わらない遺伝の問題の大きさ
- 運命だから受け入れるより仕方がないが運命を恨んでしまう
- 子どもの遺伝子検査から逃げたい気持ちがありながら、いつも心の奥底で気になっている
- 身体がしんどい時は、日々の生活で必死
- 健康でないと自分と子どもの両方は考えられない
- 子どもの遺伝子検査を後押ししてくれる第三者の希望
- 電話連絡により、『やっぱり遺伝カウンセリングに行かないと』と思う
- (子どもの)結婚前に相手に伝えると変な風になる心配あり
- 遺伝子検査の結果を聞き、ショックな時に相談できる人がいたらいい

3. 話しやすさが欲しい

- 身近で対等な関係
- 上から目線の医師には聞けないし、聴いてもらえない
- 遺伝カウンセラーが硬いとその場の雰囲気堅苦しくなり緊張する

4. 面談時に口火をきりやすい状況

- 何でも聞いてねと言われると聞いてみようという気になる
- 家族の話題をするなどの話しやすい工夫

5. 相談する行動を起こしやすい状況

- 何かあればいつでも連絡くださいと連絡先をもらう
- 医師から繰り返し、いつでもメールくださいといわれ本当に連絡して良いんだと思う

6. 医師と違う役割としての遺伝カウンセラーの存在

- 遺伝カウンセラーは医師より近い存在
- 遺伝カウンセラーは人と話をすることが重要
- 最初から医師ではないが故の話しやすさあり
- 医師は医師の視点であり、全ての面をカバーできる訳ではないから遺伝カウンセラーがいる
- 譲れない点や触れられたくない点をいかにわかってくれるかが大事
- 遺伝カウンセラーが関わっていける領域は、結婚前に相手に伝える必要があるか、伝えなくてもよいかの葛藤

7. 主治医ではない医師(臨床遺伝専門医)への相談のしやすさ

- 手術への悪影響を懸念して執刀医には聞

きにくい

- 執刀医に質問しにくいことが遺伝カウンセリング担当医に聞ける良さ

D. 考察と E. 結論

アドバイスや励ましではなく、どうにもならないことへの温かい見守りが必要であることが明らかとなった。

十分に悩める場、どんな気持ちも安心して表現できる場としての遺伝カウンセリングのために、1) クライアントがどんなことを話しても評価したり非難したりしない、2) 十分悩むことを保障された場とすることが重要である。

また、クライアントが質問や悩みを切り出すやすいきっかけ作りが必要であることが明らかとなった。クライアントが話しやすくなるために、1) いつでも相談してねと何度も声をかける、2) 相談例や体験談の提示をする、3) 家族の話題にも触れるなどが有効である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 漆原 尚巳、川上 浩司、中山 健夫、黒川 達夫、小杉 眞司。データベース研究への誘い。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44(6):471-479, 2013
2. 小杉眞司。多発性内分泌腫瘍症1型 疫学、診断、遺伝医療。日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 30 (2) : 98-101, 2013
3. 鳥嶋雅子、小杉眞司。家族性膵癌の遺伝カウンセリング。胆と膵 34(7):565-568, 2013
4. 小杉眞司。遺伝子関連検査における動

向。臨床検査。56(8) : 920-921(2012/8/15)

5. 小杉眞司。遺伝医療における遺伝学的検査。Medical Technology, 40(13)1443-1448 (2012・臨時増刊)
6. 小杉眞司、沼部博直。内分泌代謝疾患の遺伝子異常、染色体異常。最新内分泌代謝学。中尾一和編。診断と治療社(東京) pp.64-66
7. 小杉眞司。腫瘍随伴症候群。最新内分泌代謝学。中尾一和編。診断と治療社(東京) pp.767
8. 小杉眞司。MEN。最新内分泌代謝学。中尾一和編。診断と治療社(東京) pp.770-773
9. Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. Akihiro Sakurai,, Tsuneo Imai, Toyone Kikumori, Kiyomi Horiuchi, Takahiro Okamoto, Shinya Uchino, Shinji Kosugi, Shinichi Suzuki, Keiko Suyama, Masanori Yamazaki, Ai Sato and MEN Consortium of Japan. Clinical Endocrinology (2013) 78, 248- 254
10. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Tsuneo Imai, M.D., Shinya Uchino, M.D, Takahiro Okamoto, M.D., Shinichi Suzuki, M.D., Shinji Kosugi, M.D., Toyone Kikumori, M.D., Akihiro Sakukrai, M.D. European Journal of Endocrinology, 2013 Apr 15;168(5):683-7. doi:

- 10.1530/EJE-12-1106.
11. Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: the Nagahama Study. Yasuharu Tabara, Yoshimitsu Takahashi, Kazuya Setoh, Shigeo Muro, Takahisa Kawaguchi, Chikashi Terao, Shinji Kosugi, Akihiro Sekine, Ryo Yamada, Michiaki Mishima, Takeo Nakayama, and Fumihiko Matsuda, on behalf of the Nagahama Study Group. *International journal of cardiology* 168 : 2673-2677 (2013)
 12. Mastication and Risk for Diabetes in a Japanese Population: A Cross-Sectional Study. Toru Yamazaki, Masashi Yamori, Keita Asai, Ikuko Nakano-Araki, Akihiko Yamaguchi, Katsu Takahashi, Akihiro Sekine, Fumihiko Matsuda, Shinji Kosugi, Takeo Nakayama, Nobuya Inagaki, Kazuhisa Bessho, for the Nagahama Study Collaboration Group. *PLoS ONE* 8(6): e64113. doi:10.1371/journal.pone.0064113
 13. Comparison of the Antialbuminuric Effects of L-/N-type and L-type Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients with Diabetes and Microalbuminuria: The Study of Assessment for Kidney Function by Urinary Microalbumin in Randomized (SAKURA) Trial. Katsuyuki Ando, Kenji Ueshima, Sachiko Tanaka, Shinji Kosugi, Tosiya Sato, Hiroaki Matsuoka, Kazuwa Nakao, Toshiro Fujita. *International Journal of Medical Sciences* 2013; 10(9):1209-1216.
 14. Obtaining subjects' consent to publish identifying personal information: current practices and identifying potential issues. Akiko Yoshida, Yuri Dowa, Hiromi Murakami and Shinji Kosugi *BMC Medical Ethics* 2013, 14:47 doi:10.1186/1472-6939-14-47
 15. The Current State of Genetic Counseling Before and After Amniocentesis for Fetal Karyotyping in Japan: A Survey of Obstetric Hospital Clients of a Prenatal Testing Laboratory. Miyuki Nishiyama & Hideaki Sawai & Shinji Kosugi. *J Genet Counsel* (2013) 22:795- 804
 16. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the Nagahama Study Tabara Y, Takahashi Y, Kohara K, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Igase M, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Miki T, Nakayama T, Matsuda F *Am J Hypertens*, in press.
 17. 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, Masayuki. *Clinical Endocrinology*, 76(4):533-539 (2012 Apr)
18. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents: retrospective study using an anti-hypertensive drug database. S. Hashimoto, H. Urushihara, S. Hinotsu, S. Kosugi, K. Kawakami. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16: 235-241
 19. Evaluation of the End-of-Life Nursing Education Consortium-Japan Faculty Development Program: Validity and Reliability of the 'End-of-Life Nursing Education Questionnaire'. Sayaka Takenouchi, MPH; Mitsunori Miyashita, RN, MS, PhD; Keiko Tamura, RN, MS, OCNS, PhD; Yoshiyuki Kizawa, MD; Shinji Kosugi, MD, PhD. *The Journal of Hospice and Palliative Nursing*, November/December 2011 Volume 13 Number 6 Pages 368 - 375
 20. Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. Yamazaki M, Suzuki SI, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A, MEN Consortium of Japan. *Endocr J* 59: 797-807, 2012.
 21. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. Akihiro Sakurai, Masanori Yamazaki, Shinichi Suzuki, Toshihiko Fukushima, Tsuneo Imai, Toyone Kikumori, Takahiro Okamoto, Kiyomi Horiuchi, Shinya Uchino, Shinji Kosugi, Masanobu Yamada, Izumi Komoto, Kazuhiro Hanazaki, Masatsune Itoh, Tatsuya Kondo, Masatomo Mihara and Masayuki Imamura. *Endocrine Journal* 2012, 59 (10), 859-866
2. 学会発表
 1. 2012年6月9日 袴田しのぶ、佐藤智佳、村上裕美、沼部博直、小杉眞司。難治性遺伝性疾患患者・家族団体運営に関するインタビュー調査 患者・家族団体の独自の特長に焦点をあてて。第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（松本、信州大学）
 2. 2012年6月10日 佐藤智佳、鳥嶋雅子、浦尾充子、村上裕美、袴田しのぶ、小杉眞司。子どもへの遺伝に関する情報伝達 MEN患者の配偶者に対する半構造化面接を通して。第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（松本、信州大学）
 3. 2012年6月16日 菅野康吉、牧島恵子、羽田恵梨、青木幸恵、小杉眞司、平沢晃、青木大輔、赤木究、櫻井晃洋、野水整、田中屋宏爾、増田春菜、大住省三、吉田輝彦、和泉秀子、清水千佳

- 子。日本人の遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) 症例に対する BRCA1/2 遺伝子検査 遺伝子検査費用の軽減と高リスク群同定に関する研究。第 18 回日本家族性腫瘍学会学術集会 (大阪、堂島ホテル)
4. 2012 年 6 月 16 日 内野眞也、櫻井晃洋、小杉眞司、鈴木眞一、岡本高宏、今井常夫、MEN コンソーシアム。MEN コンソーシアムデータによる MEN2 の日本の現状。第 18 回日本家族性腫瘍学会学術集会 (大阪、堂島ホテル)
 5. 2012 年 6 月 16 日 櫻井晃洋、鈴木眞一、内野眞也、小杉眞司、岡本高宏、今井常夫、山田正信、MEN コンソーシアム。多発性内分泌腫瘍症診断アルゴリズム。第 18 回日本家族性腫瘍学会学術集会 (大阪、堂島ホテル)
 6. 2012 年 9 月 19 - 21 日。Kokichi Sugano, Takahiro Itsubo, Eri Haneda, Shinji Kosugi, Teruhiko Yoshida. Splicing variants caused by mutations of exonic splicing enhancers (ESE) in MLH1 or MSH2 第 71 回日本癌学会学術集会 (札幌市、ロイトン札幌)
 7. 2012 年 10 月 25 日 福嶋義光、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、加藤光弘、小泉二郎。疾病中心から患者中心の希少難知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。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (東京、京王プラザホテル)
 8. 2012 年 10 月 25 日 寺尾知可史、大村浩一郎、川口喬久、中山健夫、関根章博、小杉眞司、山田亮、三森経世、松田文彦。日本人健常者において HLA の多型が抗核抗体価に関連する。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (東京、京王プラザホテル)
 9. 2012 年 10 月 27 日 内野眞也、櫻井晃洋、小杉眞司、鈴木眞一、岡本高宏、今井常夫。MEN コンソーシアムデータによる日本の MEN2 に伴う甲状腺髄様癌の現状。日本人類遺伝学会第 57 回大会 (東京、京王プラザホテル)
 10. 2013 年 3 月 15 日。金井雅史、古川恵子、松本繁巳、米澤淳、黒田知宏、鶴山竜昭、志賀修一、羽賀博典、小杉眞司、一山智、吉原博幸、松原和夫、千葉勉、武藤学。京都大学病院がんセンターキャンサーバイオバンクプロジェクト。京都大学がん研究会
 11. 2013 年 6 月 8 日。田原やすはる 高橋由光、室繁郎、小杉眞司、関根章博、山田亮、中山健夫、松田文彦。第 13 回血圧臨床脈派研究会 (大阪)
 12. 2013 年 6 月 21 日。シンポジウム「遺伝学的検査に法規制は必要か？」小杉眞司、柴田有花、土屋実央、中國正祥、鳥嶋雅子、村上裕美。アカデミアの立場から。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会。(川崎市、川崎市産業振興会館)
 13. 2013 年 6 月 22 日。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、加藤光弘、小泉二郎、加賀俊裕、福嶋義光。疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築。第 37 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川

崎市産業振興会館)

14. 2013年6月22日。渡辺智子、中山健夫、沼部博直、北尻真一郎、柴田有花、土屋実央、中國正祥、黄瀬恵美子、袴田しのぶ、鳥嶋雅子、村上裕美、小杉眞司。新生児聴覚スクリーニングの有効性の評価：分析的枠組み (Analytic Framework) に基づく文献的考察。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
15. 2013年6月22日。土屋実央、柴田有花、中國正祥、小杉眞司。次世代シーケンサーにおける Incidental findings の取り扱いに関する検討。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
16. 2013年6月22日。柴田有花、櫻井晃洋、土屋実央、中國正祥、山内健司、宗林孝明、小杉眞司。企業が実施する“子どもの潜在能力に関する遺伝子検査”の科学的根拠に関する評価。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
17. 2013年6月22日。中國正祥、関根章博、水澤精穂、寺西啓、柴田有花、土屋実央、小杉眞司。副作用情報データベースを用いた横紋筋融解症に関するゲノム薬理学的研究。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
18. 2013年6月23日。野村文夫、池上弥生、近藤達郎、黒木良和、玉井真理子、平原史樹、村上裕美、遊佐浩子、吉田邦弘、小杉眞司。遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果 - 倫理問題検討委員会報告 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎

市産業振興会館)

19. 2013年7月19日。山崎雅則、堀内喜代美、鈴木眞一、小杉眞司、岡本高宏、内野眞也、今井常夫、今村正之、櫻井晃洋。多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) 合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響。第20回日本遺伝子診療学会大会 (浜松市、アクトシティ浜松コンgresセンター)
20. 2013年7月26日。鳥嶋雅子、佐藤智佳、浦尾充子、小杉眞司。MENと診断された方やご家族が医療(者)や遺伝カウンセリングに望むこと：インタビュー調査を通して。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム1 (別府市、別府ビーコンプラザ)
21. 2013年7月27日。菅野康吉、青木大輔、清水千佳子、和泉秀子、吉田輝彦、野水整、大住省三、小杉眞司、田中屋宏爾。遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) の遺伝的リスク評価と遺伝子検査の適応。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム3 (別府市、別府ビーコンプラザ)
22. 2013年7月27日。多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) について。小杉眞司、村上裕美、鳥嶋雅子。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座
23. 2013年7月27日。多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) について。小杉眞司、村上裕美、鳥嶋雅子。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座
24. 2013年7月27日。村上裕美、川島雅央、鳥嶋雅子、竹内恵、川口展子、戸井雅和、小杉眞司。乳がん患者の家系情報収集に関する京大病院乳腺外科と遺伝

- 子診療部の協働。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会（別府市、別府ビーコンプラザ）
25. 2013年7月26-27日。山崎雅則、堀内喜代美、鈴木眞一、小杉眞司、岡本高宏、内野眞也、今井常夫、今村正之、櫻井晃洋。多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に合併する副腎腫瘍の特徴とMEN1診断への影響。19回日本家族性腫瘍学会学術集会（別府市、別府ビーコンプラザ）
26. 2013年11月22日 土屋実央、柴田有花、中國正祥、小杉眞司。次世代シーケンサーにおけるIncidental findingsの取り扱いに関する検討。日本人類遺伝学会第58回大会（仙台市、江陽グランドホテル）
27. 2013年11月21日 鳥嶋雅子、佐藤智佳、浦尾充子、小杉眞司。MENの遺伝カウンセリングで求められる対応 インタビュー調査を通じて。日本人類遺伝学会第58回大会（仙台市、江陽グランドホテル）
28. 2013年11月22日 中國正祥、北尻真一郎、谷口美玲、岡野高之、村上裕美、関根章博、柴田有花、土屋実央、小杉眞司。先天性軟調の遺伝子診断における症例調査。日本人類遺伝学会第58回大会（仙台市、江陽グランドホテル）
29. 2013年11月22日 鳥嶋雅子、村上裕美、三宅秀彦、土屋実央、中國正祥、柴田有花、荒井優気、浦尾充子、和田敬仁、小杉眞司。動画を用いた遺伝カウンセリング教育の評価。日本人類遺伝学会第58回大会（仙台市、江陽グランドホテル）
30. 2013年11月22日 河村理恵、松原洋一、野村文夫、斎藤加代子、高田史男、小杉眞司、玉置知子、櫻井晃洋、関島良樹、涌井敬子、加藤光広、小泉二郎、加賀俊裕、黄瀬恵美子、中村勝哉、古庄知己、石川真澄、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化集団とのネットワーク構築(第二報)。日本人類遺伝学会第58回大会（仙台市、江陽グランドホテル）
31. 2013年11月22日 三宅秀彦、村上裕美、鳥嶋雅子、和田敬仁、小杉眞司。日本の裁判例における「遺伝」の意義について。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
32. 2013年11月22日 村上裕美、鳥嶋雅子、三宅秀彦、土屋実央、中國正祥、柴田有花、荒井優気、浦尾充子、和田敬仁、小杉眞司。動画を用いた遺伝カウンセリング教育の試み。日本人類遺伝学会第58回大会（仙台市、江陽グランドホテル）
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
櫻井晃洋 他	多発性内分泌腫瘍症	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会	多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック	金原出版	東京	2013	1-155
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	永井良三, 太田健	今日の治療と看護	南江堂	東京	2013	589-590
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	成瀬光荣, 平田結喜緒, 島津章	内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第3版	診断と治療社	東京	2012	282-284
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	門脇孝, 下村伊一郎	代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン	総合医学社	東京	2012	282-284
小杉眞司, 沼部博直	内分泌代謝疾患の遺伝子異常, 染色体異常	中尾一和	最新内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2012	64-66
小杉眞司	腫瘍随伴症候群	中尾一和	最新内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2012	767
小杉眞司	MEN	中尾一和	最新内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2012	770-773

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
Hibi Y, Ohye T, Ogawa K, Shimizu Y, Shibata M, Kagawa C, Mizuno Y, Uchino S, Kosugi S, Kurahashi H, Iwase K	Pheochromocytoma as the first manifestation of MEN2A with RET mutation S891A: report of a case.	Surg Today		in press	2014
Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A	High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients.	Eur J Endocrinol	168	683-687	2013

Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A	Thymic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions.	Clin Endocrinol (Oxf)	78	248-254	2013
Takeda A, Sakurai A, Imoto S, Nakamura H	Parasitic leiomyomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1.	J Obstet Gynaecol Res	58	560-563	2013
Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, Imamura M	Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1.	Surg Today	43	229-236	2013
Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T	An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution.	Surg Today	43	894-899	2013
Choi YS1, Kwon HJ, Kim BK, Kwon SK, Park YH, Kim JH, Jung SB, Lee CH, Lee SK, Uchino S.	A Case of medullary thyroid carcinoma with de novo V804M RET germline mutation.	J Korean Med Sci	28	156-159	2013
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Tsukada T, Sakurai A	Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1.	Endocr J	59	1093-1098	2012
Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Okabayashi T, Imamura M	Effective perioperative management of MEN1-associated insulinomas.	Arch Surg	147	991-992	2012
Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M	Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of a database of MEN Consortium of Japan.	Endocr J	59	859-866	2012
Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A	Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked.	Endocr J	59	797-807	2012

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling P, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML	Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1).	J Clin Endocrinol Metab	97	2990-3011	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A	Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	59	523-530	2012
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
Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Horiuchi K, Okamoto T	Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid lesions: selection of surgical approach and pitfalls of preoperative and intraoperative localization.	World J Surg	36	1327-1334	2012
Enomoto K, Yamashita H, Harada H, Shibuya H, Noguchi H, Yoshida M, Uchino S, Noguchi S	A case of cystadenocarcinoma of the ectopic salivary gland: comparison of pre-operative ultrasound, CT and MR images with the pathological specimen.	Dentomaxillofac Radiol	41	349-354	2012
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
伊藤亜希子, 内野眞也, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎	MEN 診療体制の現状と課題 .	家族性腫瘍	14	7-11	2014
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症 (MEN) .	日本内科学会雑誌	103	932-939	2014
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症 1 型にともなう消化器神経内分泌腫瘍 .	臨牀消化器内科	28	81-86	2013
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムが牽引する “ ALL JAPAN ” ネットワーク .	日本遺伝カウンセリング学会誌	34	45-47	2013
櫻井晃洋	「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」発刊にいたるまで .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	30	92-95	2013
岡本高宏	診断アルゴリズム .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	30	96-97	2013

小杉眞司	多発性内分泌腫瘍症 1 型 疫学, 診断, 遺伝医療 .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	30	98-101	2013
鈴木眞一	多発性内分泌腫瘍症 1 型 治療, サーベイランス .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	30	102-105	2013
内野眞也	多発性内分泌腫瘍症 2 型 疫学, 診断, 遺伝医療 .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	30	106-110	2013
今井常夫	多発性内分泌腫瘍症 2 型 治療, サーベイランス .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	30	111-113	2013
櫻井晃洋	遺伝性内分泌疾患の診療体制 - 遺伝性腫瘍症候群を例に .	内分泌・糖尿病・代謝内科	37	460-466	2013
和田敬仁, 小杉眞司	遺伝子診断の指針 .	内分泌・糖尿病・代謝内科	37	474-478	2013
内野眞也	小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期 .	最新医学	68	1867-1873	2013
名取恵子, 坂口智一, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂本明子, 堀内喜代美, 岡本高宏	予防的甲状腺全摘術を行った多発性内分泌腫瘍症(MEN)2A の 1 例 .	日本甲状腺学会雑誌	4	60-61	2013
鳥嶋雅子, 小杉眞司	家族性膵癌の遺伝カウンセリング .	胆と膵	34	565-568	2013
櫻井晃洋, 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦	MEN1 遺伝子に同定された塩基置換: 変異か多型か?	日本内分泌学会雑誌	88	90-94	2012
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	18-20	2012
角田ますみ, 鈴木眞一, 中野恵一, 福島俊彦, 緑川早苗, 野水整, 竹之下誠一	がん治療における家族性腫瘍と遺伝カウンセリング	家族性腫瘍	12	39-42	2012
鈴木眞一	多発性内分泌腫瘍症(MEN) .	日本癌治療学会誌	47	483-485	2012

櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症 1 型 .	内科	109	1335-1336	2012
菊森豊根, 今井常夫	多発性内分泌腫瘍症 2A 型 .	内科	109	1337-1338	2012
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム .	日本外科学会雑誌	113	351-355	2012
鈴木眞一	多発性内分泌腫瘍症 1 型集計結果 .	日本外科学会雑誌	113	356-361	2012
内野眞也	多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果 .	日本外科学会雑誌	113	362-367	2012
櫻井晃洋	MEN1 に合併する膵消化管内分泌腫瘍 .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	29	225-229	2012
内野眞也	家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療 .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	29	189-192	2012
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症の診断と治療 .	からだの科学	275	136-140	2012
櫻井晃洋	膵・消化管 NET の疫学 .	臨床外科増刊号	67	290-295	2012
今井常夫	副腎部分摘出術の適応と功罪 .	ホルモンと臨床	60	485-488	2012
櫻井晃洋	生殖細胞変異 <i>MEN1</i> 遺伝子と内分泌腫瘍 .	ホルモンと臨床	60	605-611	2012
内野眞也	生殖細胞変異 <i>RET</i> 遺伝子と内分泌腫瘍 .	ホルモンと臨床	60	619-625	2012
小杉眞司	遺伝子関連検査における動向 .	臨床検査	56	920-921	2012
小杉眞司	遺伝医療における遺伝学的検査 .	Medical Technology	40	1443-1448	2012
永井絵林, 徳光宏紀, 名取恵子, 鈴木留美, 川真田明子, 坂本明子, 堀内喜代美, 飯原雅季, 岡本高宏	多発性内分泌腫瘍症 1 型に伴う縦隔内副甲状腺病変の一例 診断と手術アプローチ .	日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌	29	66-70	2012