

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症および
フォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

平成29年度 総括研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成30(2018)年5月

研究報告書目次

I. 総括研究報告

櫻井晃洋

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症および
フォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

3

II. 参考資料

1. MENの改訂診断基準

9

2. MENの診断アルゴリズム改訂案

14

3. 患者・家族を対象とした勉強会案内および資料

21

4. RET遺伝学的検査解説文書

26

5. 子どものMEN1/RET遺伝学的検査のための説明資料

45

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

131

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究

研究代表者 櫻井晃洋 札幌医科大学医学部教授

研究要旨
内分泌疾患はホルモンの多彩な作用によってさまざまな臨床症状を呈する。特に遺伝性内分泌臓器に発生する遺伝性腫瘍の場合は、臨床症状の多彩さと再発率の高さゆえに患者に多大な身体的負担を課すことになる。本研究ではこうした疾患のうち多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）、2型（MEN2）、およびフォンヒッペル・リンドウ病（VHL）について、その実態把握と診療の標準化、診療水準の向上を目指した研究を行った。

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 遺伝医学	教授
研究分担者	今井常夫	国立病院機構東名古屋病院	病院長
	内野眞也	野口病院 外科	部長
	岡本高宏	東京女子医科大学 外科学	教授
	小杉眞司	京都大学大学院医学研究科	教授
	鈴木眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	執印太郎	高知大学	理事
	篠原信雄	北海道大学 腎泌尿器外科学	教授
	矢尾正祐	横浜市立大学 泌尿器科学	教授
	菅野 洋	国際医療福祉大学熱海病院 脳神経外科学	教授
	田村和朗	近畿大学 理工学部生命科学科	教授
	長谷川奉延	慶應義塾大学 小児科学	教授
	斉藤延人	東京大学 脳神経外科学	教授
	中村英二郎	京都大学 メディカルイノベーションセンター	特定准教授

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 及びフォンヒッペル・リンドウ病 (VHL) 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、ホルモンの多彩な作用によってさまざまな臨床症状を呈する。MEN1, MEN2およびVHL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。本疾患群は稀少疾患であるため多くの医師にとって症例経験が少なく、標準的医療の指標を明示することや本症に関する紹介や相談の場を明らかにすることが求められる。また、これらの疾患は、多診療科の横断的な診療が必要なこともあり、診療ネットワークが不可欠となる。本研究ではこれらの疾患の診療実態把握とともに、診療・研究連携体系を確立し、一般医療者への診療支援をおこなうとともに、患者が適切な診断治療を受けられるよう医療支援することを目的とした。

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。

MEN, VHL の両者について、遺伝学的検査の実施、診療ガイドラインの改訂、症例登録、医療関係者向けの情報提供と問い合わせ対応、患者・家族、一般市民に対する啓発活動、を行った。

遺伝学的検査について、MEN1 は主に先進医療として野口病院において、VHL は研究協力として高知大学において実施した。MEN2の原因遺伝子であるRETについては、これまではMEN1と同様に野口病院で解析を行っていたが、甲状腺髄様癌に対する

RET 遺伝学的検査が保険収載されたことから、今後の解析機会は減っていくと予想される。

診療ガイドラインはVHLに関しては以前に公開した内容の再検討を行い、大きな変更は不要であると判断したが、分子標的薬の導入など、標準治療の内容が変わっていく可能性が高いため、情報収集を続けることとした。MEN1, MEN2 については、個々の病変からこれら疾患を診断するためのフローチャートについて、改訂作業を行った。

症例登録は、MEN, VHL のいずれにおいても、平成 27 年度以降、運用資金の問題から新規の症例登録が困難な状態となっていたが、これを再開すべく、病態登録の統一化を図るためにチーム内で可能な範囲内のデータ収集を開始継続した。

すでに制作・公開しているホームページについて、継続的に管理更新を行った。特に保険診療となったRET 遺伝学的検査が国内のどの医療機関においても適切に実施されるよう、MEN2 とRET 遺伝学的検査に関する説明資料や同意書の作成を行った。作成した資料および同意書は日本家族性腫瘍学会のホームページに掲載し、学会誌等でも紹介した。

VHL, MEN それぞれに患者・家族会があり、それらの会合において、最新の情報を紹介した。

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、個人情報保護は細心の注意を払っている。研究の内容については、札幌医科大学医倫理審査委員会に対して倫理審査申請を行い、承認を得ている。また、生じうる倫理的問題については、分担研究者の小杉が必要に応じて対応している。

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。

1) 遺伝学的検査の実施

平成 28 年度において、MEN1 遺伝学的検査を 30 例、RET 遺伝学的検査を 15 例に対して行った。遺伝性と判明した症例については、

サーベイランスとともに心理的な支援も行いながら、疾患への理解が得られるよう患者および家族への働きかけに力を入れた。RET 遺伝学的検査については平成 28 年度診療報酬改定によって保険収載がなされたことから、今後本研究班において解析を実施する機会はなくなっていくと考えられる。

2) 診療ガイドライン改訂

先行研究班では個々の病変から MEN1 および MEN2 を診断するためのフローチャートを作成、公開したが、その後蓄積されたデータや遺伝学的検査をめぐる状況の変化(甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝子の保険収載)などを踏まえ、また診断のピットフォールとなる点を追記するなど、MEN 臨床の経験が豊富でない医療者にも分かりやすいアルゴリズムとなるよう改訂作業を行った。今後、逐次、関係学会での承認を得られるように研究を進める。

3) 症例登録

MEN、VHL のいずれにおいても、平成 27 年度以降、運用資金の問題から新規の症例登録が困難な状態となっていたが、これを再開すべく、病態登録の統一化を図るためにチーム内で可能な範囲内のデータ収集を開始継続した。現在、統一フォーマットなどを含めて検討中である。ただし、この作業は個人情報と特定されることが無いようにするため慎重に行う必要があると考えている。

4) 診療に関する情報提供と問い合わせ対応

保険診療となった RET 遺伝学的検査が国内のどの医療機関においても適切に実施されるよう、MEN2 と RET 遺伝学的検査に関する説明資料や同意書の作成を行った。作成した資料および同意書は日本家族性腫瘍学会のホームページに掲載し、学会誌等でも紹介した。

6) MEN2 では甲状腺髄様癌に対する遺伝学的検査が保険収載となり、その実施機会が増えたとともに、この結果によって子どもの発症前診断が考慮される機会も増えた。MEN の診療経験が深くない医療者でも適切に当事者への説明ができるよう、説明用パンフレットを制作した。

7) 患者・家族、一般市民啓発

MEN、VHL のいずれも患者・家族会があり、それぞれに情報共有や市民啓発の活動を行っており、本研究班はこれらの活動を支援し

ている。遺伝性疾患である点での病態の説明、厚労省の難病に対する取り扱い、最新の診断法および治療法などについて情報を提供するとともに、精神的な面での支援を行い生活支援の基盤の確立を計るべく以前から継続的に活動を行っている。平成 28、29 年度は以下の日程で勉強会を開催した。

平成 29 年 4 月 15 日 松本市
平成 29 年 10 月 21 日 札幌市

D. 考察

MEN および VHL は複数の内分泌臓器に腫瘍や過形成を生じる疾患であり、MEN ではさらに発症病変の組合せにより MEN1 と MEN2 に分類されている。MEN1、MEN2、VHL 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、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いうえ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。

これらの疾患はそれぞれ別個の原因遺伝子の変異によるが、いずれも常染色体優性遺伝性疾患であり、病変の新規発症と再発は一生涯にわたって続く。このため、早期発見のための検査、新規発症・再発病変に対する治療が繰り返される。患者のほとんどは複数回の外科治療やそれに引き続く内科治療が必要で、QOL に大きな影響を与える。一般医療者における本疾患群の認知度はいまだ十分といえない。また多診療科の横断的な診療が必要となることから、医療者側では特別な診療体制を作って診療を行わないと一生涯での QOL を保てるような適切な診断治療は不可能である。現在もまだ適切な診断治療を受けられないままになっている患者は少なくないと考えられ、すべての患者が良好な QOL を保てるようにするためには本研究班の活動

は大きな使命を担っていると言える。

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。本研究班は先行研究の時期から継続して、「情報」のネットワークとしての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。「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てきた。「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く。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。

本研究班の成果によって、将来の本症患者に対するよりよい医療の提供を可能とすべく、次年度以降も引き続き精力的に研究活動を続けていく所存である。

E . 結論

本研究班での活動により、着実にMENおよびVHLの診療に対する認識が浸透しつつある。一方で、新たな治療薬の出現や検査の保険収載など、最新の動向については、まだ医療関係者に十分周知されているとはいえない。これを踏まえ、今後もより多くの医療者・医療機関に対し、学会や講演等で情報を伝え、様々な医療機関とのネッ

トワークの構築に努めていく必要がある。さらにこのネットワークを通じて、遺伝学的検査の適切な提供、検査結果の適切な解釈のもとに、患者一人一人に応じた医療を提供できるよう、患者だけでなく医療者への適切な情報提供も可能になると考える。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1) 論文発表

1. Saito Y, Onishi N, Takami H, Seishima R, Inoue H, Hirata Y, Kameyama K, Tsuchihashi K, Sugihara E, Uchino S, Ito K, Kawakubo H, Takeuchi H, Kitagawa Y, Saya H, Nagano O. Development of a functional thyroid model based on an organoid culture system. *Biochem Biophys Res Commun.* 497: 783-789, 2018.
2. Koikawa K, Okada Y, Mori H, Kawaguchi M, Uchino S, Tanaka Y. Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome Confirmed by Preoperative Genetic Testing. *Intern Med.* 57: 841-844, 2018.
3. Yamasaki M, Sato Y, Nomura T, Sato F, Uchino S, Mimata H. Composite paraganglioma-ganglioneuroma concomitant with adrenal metastasis of medullary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report. *Asian J Endosc Surg.* 10: 66-69 2017.
4. Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A, Hirokawa M, Noguchi S, Ushiyama M, Yoshida T, Michikura M, Sugano K, Sakai T. Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4611-4617, 2016.
5. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Kamiya K, Suzuki S; Fukushima Health Management

- Survey Group. Associations between Childhood Thyroid Cancer and External Radiation Dose after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Epidemiology*. 2018 Apr 6. [Epub ahead of print].
6. Takahashi H, Takahashi K, Shimura H, Yasumura S, Suzuki S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohira T, Ohto H, Yamashita S, Kamiya K. Simulation of expected childhood and adolescent thyroid cancer cases in Japan using a cancer-progression model based on the National Cancer Registry: Application to the first-round thyroid examination of the Fukushima Health Management Survey. *Medicine (Baltimore)*. 96: e8631, 2017.
 7. Shimura H, Sobue T, Takahashi H, Yasumura S, Ohira T, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S, Ohto H; Thyroid Examination Unit of the Radiation Medical Center for the Fukushima Health Management Survey Group. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 103: 861-869, 2018.
 8. Midorikawa S, Ohtsuru A, Murakami M, Takahashi H, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ohira T, Suzuki SI, Yasumura S, Yamashita S, Ohto H, Tanigawa K, Kamiya K. Comparative Analysis of the Growth Pattern of Thyroid Cancer in Young Patients Screened by Ultrasonography in Japan After a Nuclear Accident: The Fukushima Health Management Survey. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Nov 16. [Epub ahead of print]
 9. Iyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Suzuki K, Ashizawa M, Ookouchi C, Suzuki S, Mizunuma H, Fukushima T, Suzuki S, Yamashita S. Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima. *Thyroid*. 27: 811-818, 2017.
 10. Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Fukushima T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Abe M, Suzuki S; Fukushima Health Management Survey Group. Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey. *Medicine (Baltimore)*. 95: e4472, 2016.
 11. Kou T, Kanai M, Yamamoto Y, Kamada M, Nakatsui M, Sakuma T, Mochizuki H, Hiroshima A, Sugiyama A, Nakamura E, Miyake H, Minamiguchi S, Takaori K, Matsumoto S, Haga H, Seno H, Kosugi S, Okuno Y, Muto M. Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*. 108: 1440-1446, 2017.
 12. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. *Endocr J*. 65: 359-371, 2018.
 13. Omi Y, Horiuchi K, Haniu K, Tokura M, Nagai E, Isozaki O, Nagashima Y, Okamoto T. Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case. *Endocr J*. 65: 245-252, 2018.
 14. Horiuchi K, Sakurai M, Haniu K, Nagai E, Tokumitsu H, Yoshida Y, Omi Y, Sakamoto A, Okamoto T. Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in

- Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg.* 42: 1772-1778, 2018.
15. Hasumi H, Furuya M, Tatsuno K, Yamamoto S, Baba M, Hasumi Y, Isono Y, Suzuki K, Jikuya R, Otake S, Muraoka K, Osaka K, Hayashi N, Makiyama K, Miyoshi Y, Kondo K, Nakaigawa N, Kawahara T, Izumi K, Teranishi J, Yumura Y, Uemura H, Nagashima Y, Metwalli AR, Schmidt LS, Aburatani H, Linehan WM, Yao M. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Hum Mol Genet.* 2018 May 14. [Epub ahead of print]
 16. Igaki J, Nishi A, Sato T, Hasegawa T. A pediatric case of pheochromocytoma without apparent hypertension associated with von Hippel-Lindau disease. *Clin Pediatr Endocrinol.* 27: 87-93, 2018.
 17. Hasumi H, Yao M. Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and epigenome regulation. *Cancer Sci.* 109:581-586, 2018.
 18. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症2型.最新医学 73: 386-391, 2018.
 19. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症ガイドラインの活用.最新医学 72: 1044-1050, 2017.
 20. 櫻井晃洋:神経内分泌腫瘍の遺伝学的背景.医学のあゆみ 262: 700-703, 2017.
 21. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診療.日本内科学会雑誌 106: 1941-1947, 2017.
 22. 櫻井晃洋:膵神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患.胆と膵 38: 1357-1362, 2017.
- 2) 学会発表
1. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診療.第113回日本内科学会講演会 教育講演 東京, 2017年4月14-16日
 2. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と診療指針の作成.第90回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー4「臨床重要課題アップデート」 京都, 2017年4月20-22日
 3. 櫻井晃洋:遺伝性甲状腺腫瘍 - MENを中心に.第6回埼玉西部甲状腺カンファレンス 特別講演 川越, 2017年5月31日
 4. 櫻井晃洋:ゲノム医療の今とこれから.第21回小児分子内分泌研究会 特別講演 七飯, 2017年7月8-9日
 5. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌腫瘍の遺伝医療.第24回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム「家族性腫瘍の遺伝子診療」 千葉, 2017年7月13-15日
 6. 櫻井晃洋:日常診療で遭遇する遺伝性甲状腺疾患.第34回北海道甲状腺談話会 特別講演 札幌, 2017年7月22日
 7. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌腫瘍の遺伝医療.第18回日本内分泌学会中国支部学術集会 特別講演 松江, 2017年8月26日
 8. 櫻井晃洋:ゲノム医療時代の到来が変えるもの.第97回北海道医学大会総会 各科トピックス 札幌, 2017年9月16日
 9. 櫻井晃洋:遺伝性内分泌腫瘍の診療が抱える未解決の問題.第55回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム11「遺伝性腫瘍の実臨床 - 理想と現実 -」 横浜, 2017年10月20-22日
 10. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診断・治療と遺伝医療.第27回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update Update セッション 神戸, 2017年11月24-25日
- H. 知的所有権の取得状況
該当なし

MEN1 および MEN2 の改訂診断基準

MEN1 の改訂診断基準

現行：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する．

- ・(複数腫瘍) 原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管内分泌腫瘍，下垂体腫瘍のうち 2 つ以上を有する．
- ・(家族歴) 上記 3 病変のうち 1 つを有し，一度近親者に MEN1 と診断された者がいる．
- ・(遺伝子) 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．

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが，まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 MEN1 変異保有者 (キャリア)」とよぶ．

改訂案：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する．

- ・(複数腫瘍) 原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管神経内分泌腫瘍，下垂体腫瘍のうち 2 つ以上を有する．
- ・(家族歴) 上記 3 病変のうち 1 つを有し，一度近親者に MEN1 と診断された者がいる．
- ・(遺伝子) 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．

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが，まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *MEN1* 変異保持者 (キャリア)」とよぶ．

MEN2 の改訂診断基準

現行：

1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 と診断する。

- ・(複数腫瘍) 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
- ・(家族歴) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、一度近親者に MEN2 と診断された者がいる。
- ・(遺伝子) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、*RET* 遺伝子の病原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。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *RET* 変異保有者 (キャリア)」とよぶ。

改訂案：

1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 と診断する。

- ・(複数腫瘍) 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
- ・(家族歴) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、一度近親者に MEN2 と診断された者がいる。
- ・(遺伝子) 上記 2 病変のうち 1 つを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

2) 以下を満たすものを家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) と診断する。FMTC は MEN2A の亜型と位置付けられる。

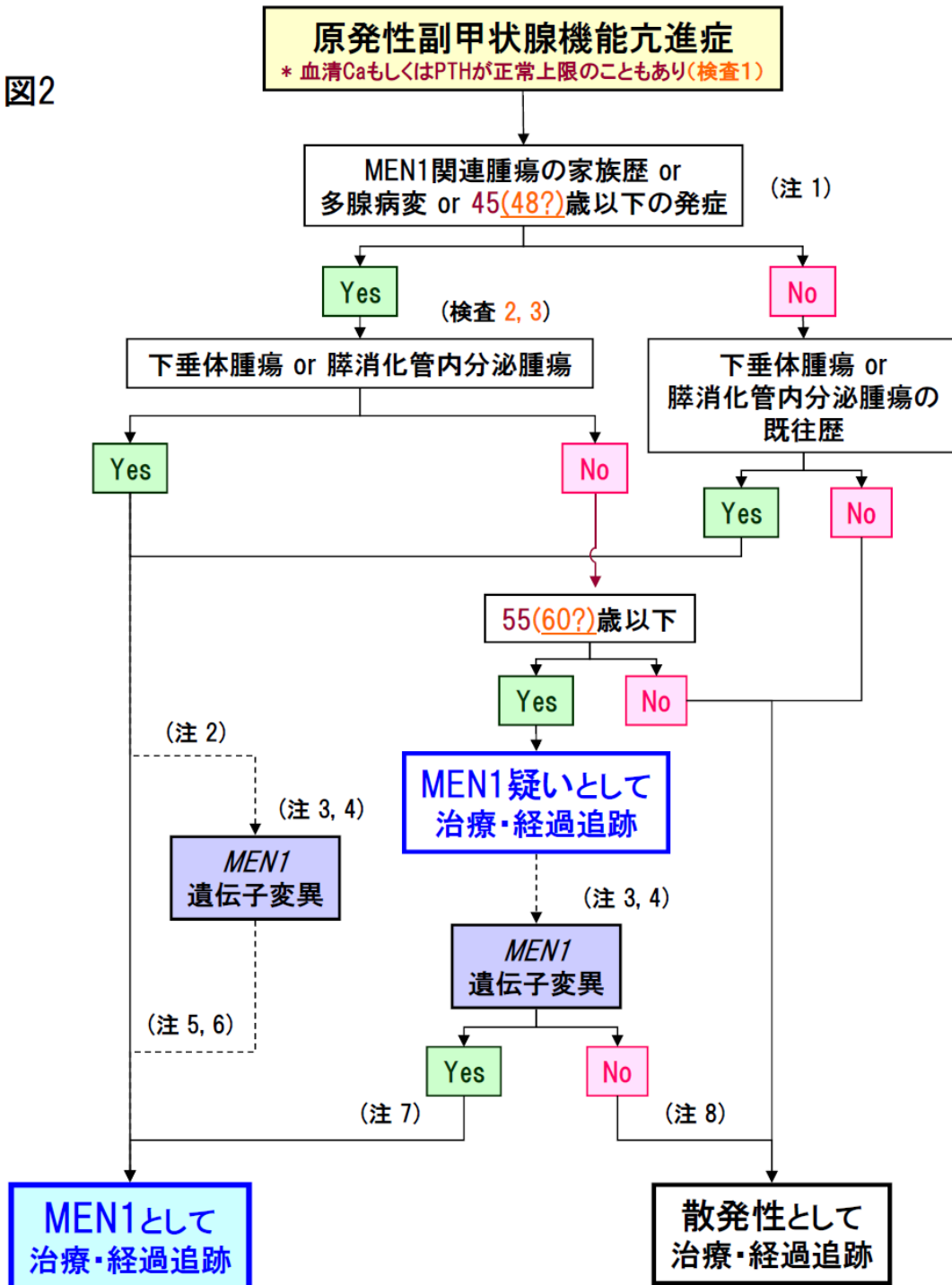
甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌の家族歴があり、かつそれらの者のすべてが他の MEN2 関連病変 (褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症、粘膜神経腫など) を有していない。

注：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。実際に、同じ遺伝型を有していても、家系により MEN2A の表現型も FMTC の表現型も示しうる。MEN2B は身体的な特徴および遺伝型から MEN2A や FMTC と明瞭に区別が可能である。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *RET* 変異保持者 (キャリア)」とよぶ。

MEN1診断アルゴリズム改訂案

図2



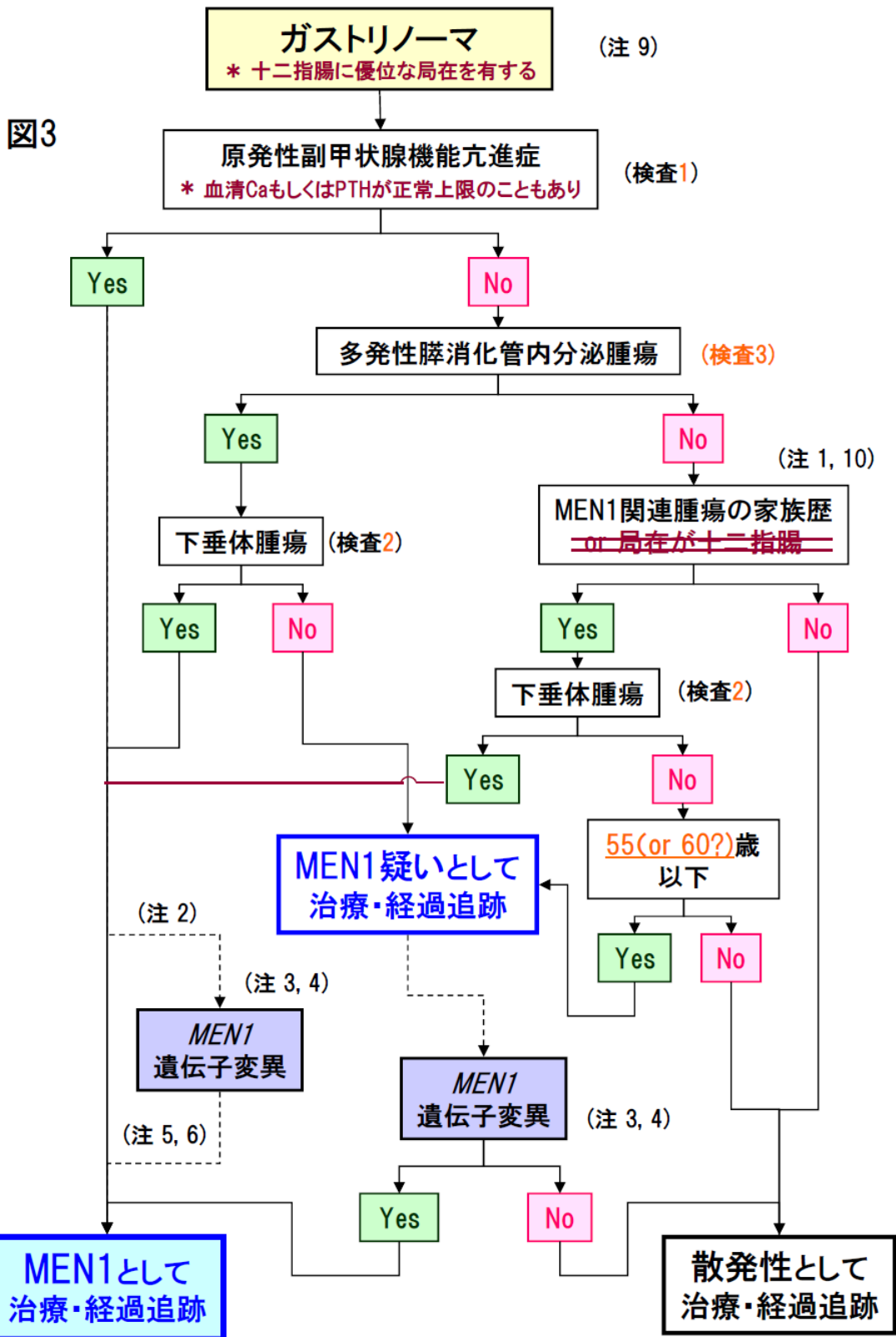


図4

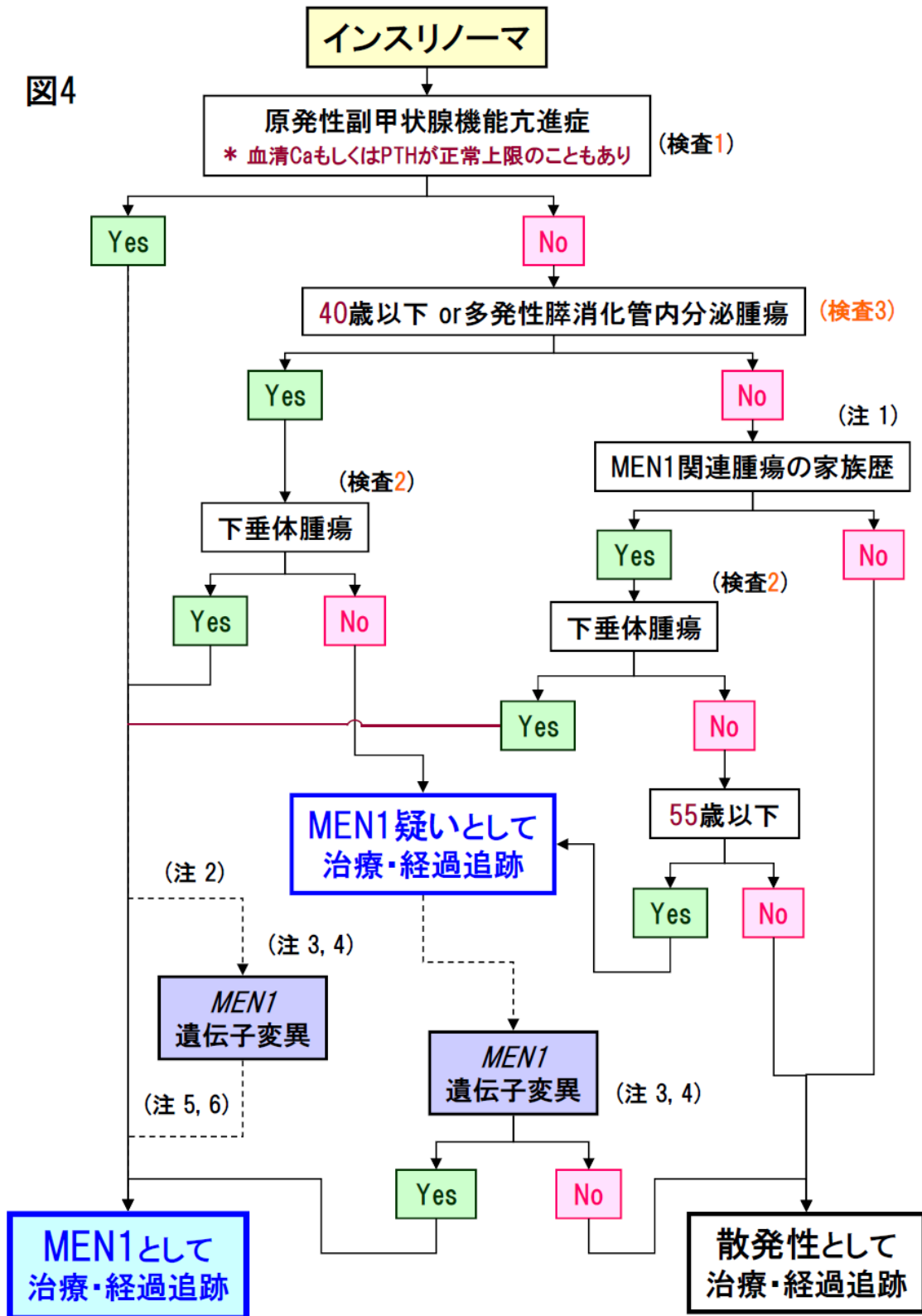


図5

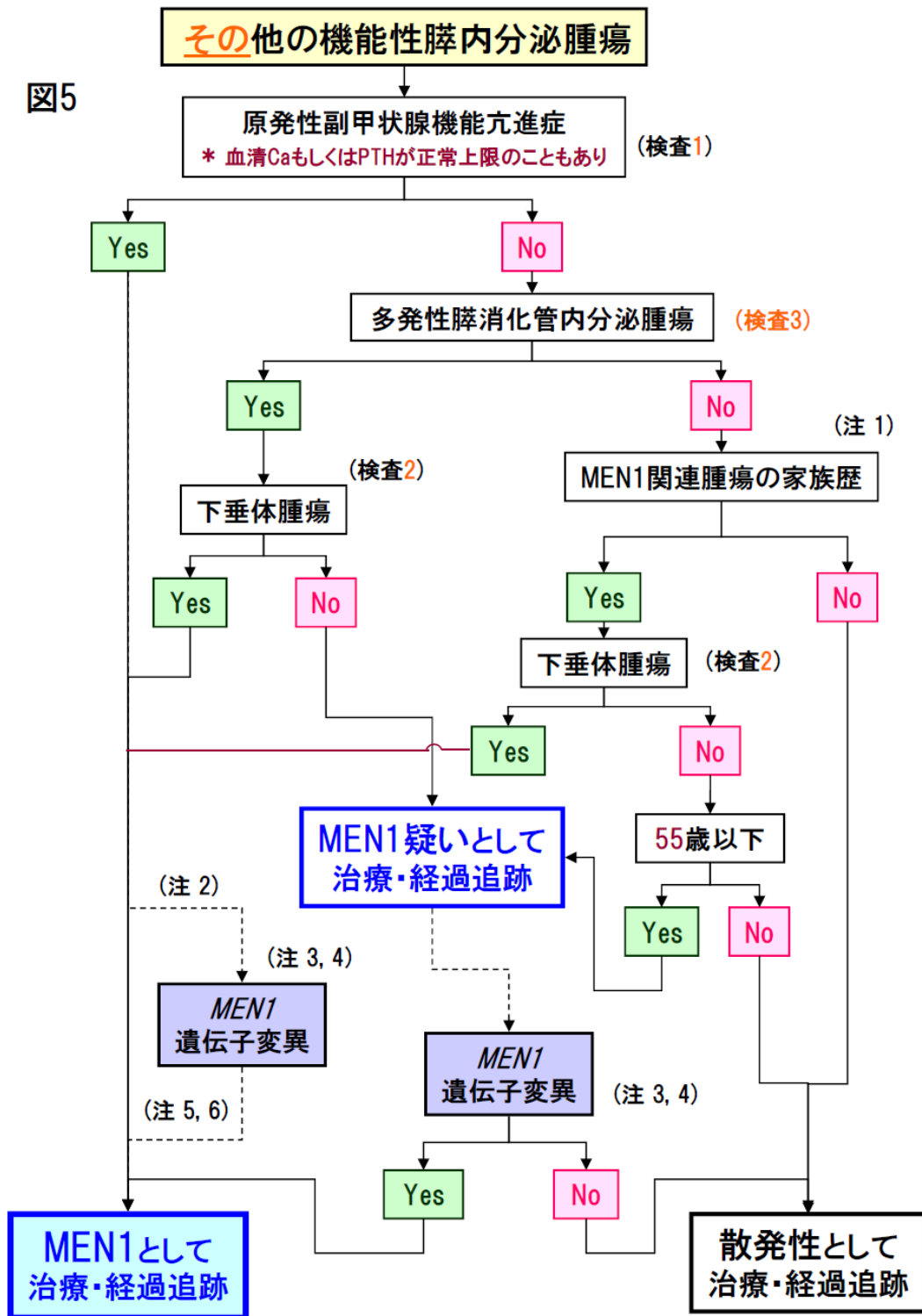


図6

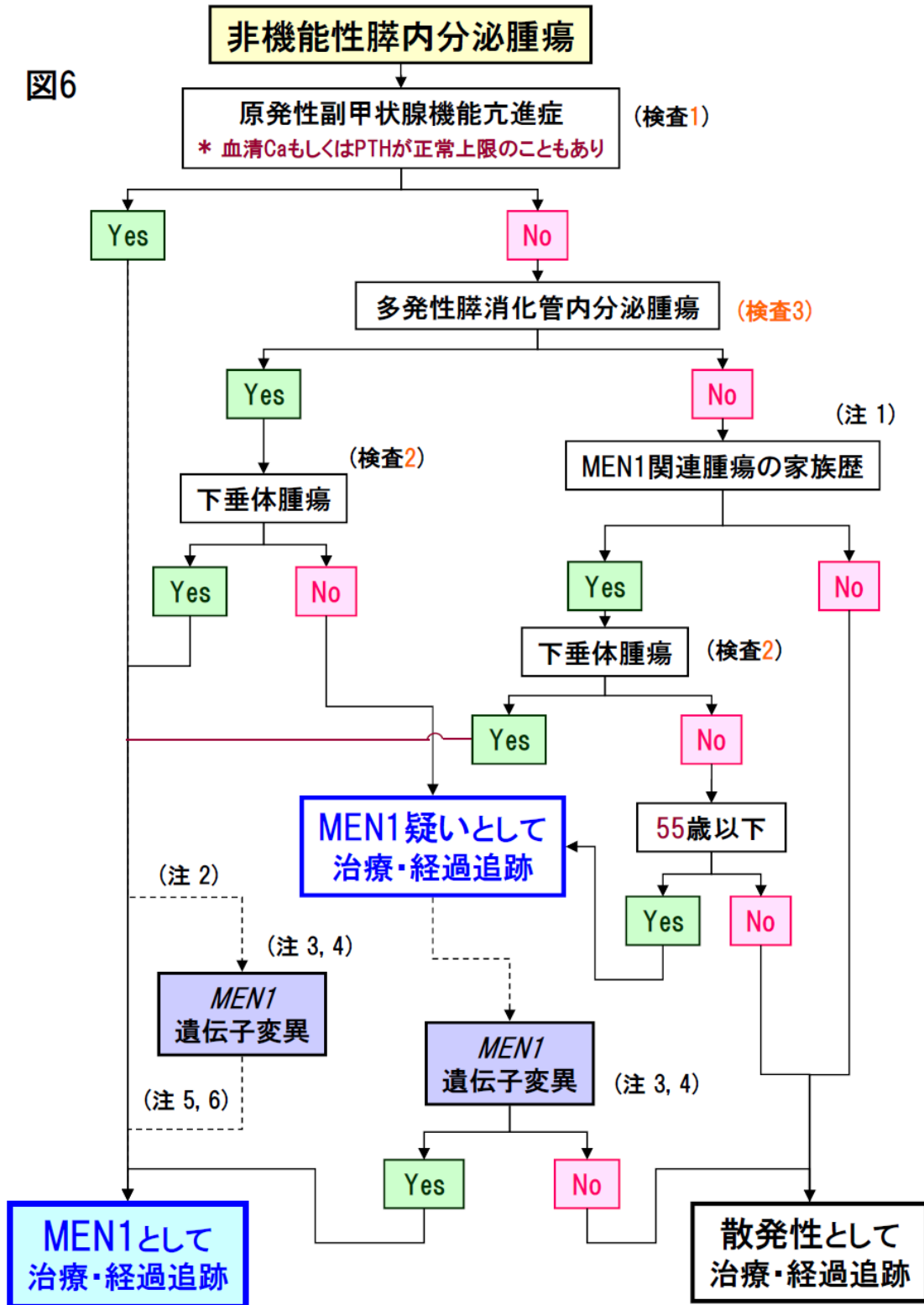
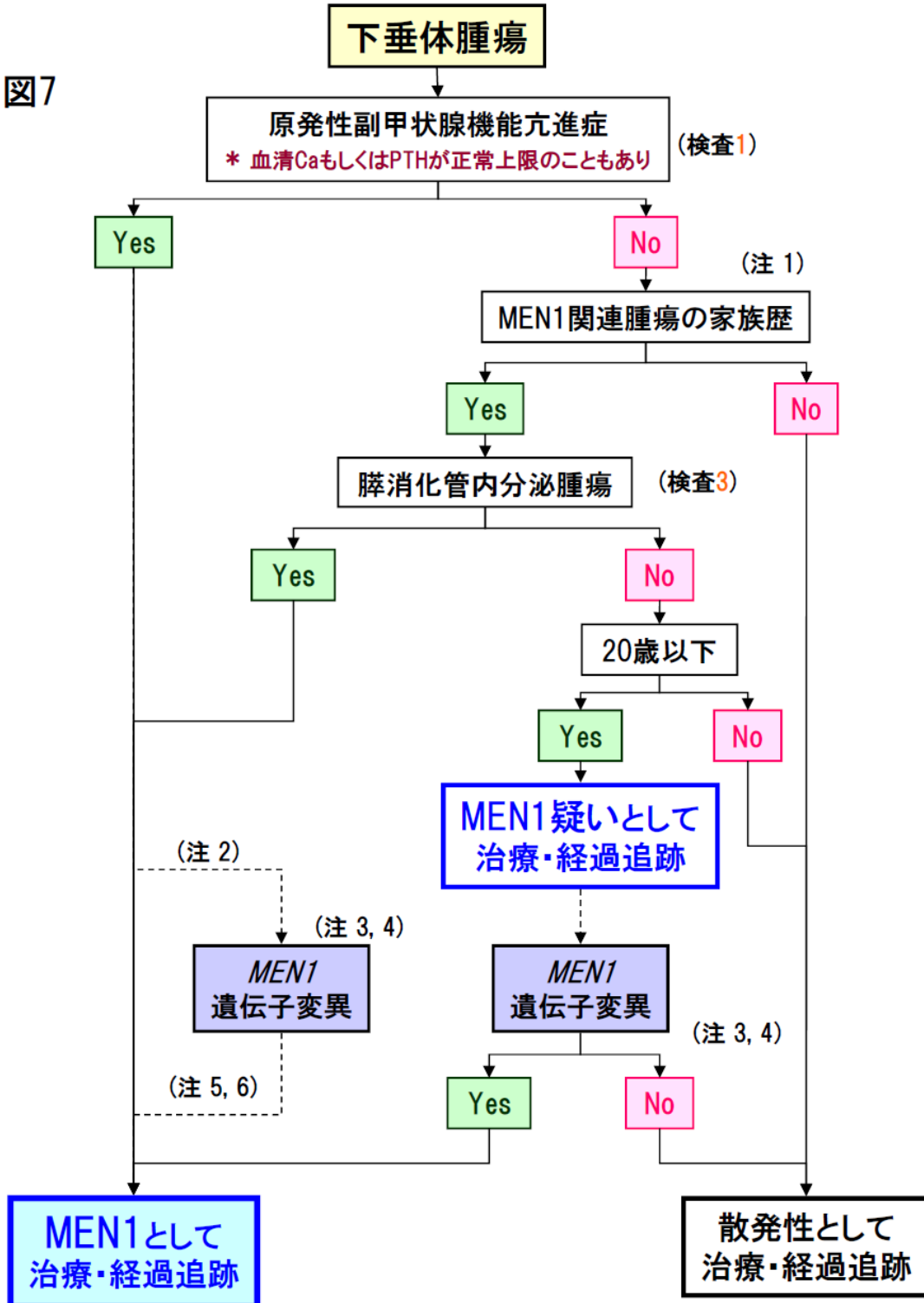


図7





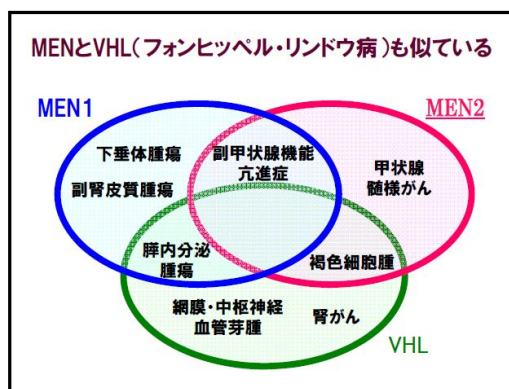
MEN1とMEN2は異なる病気

原因となる遺伝子も異なる

MEN1: *MEN1* MEN2: *RET*

似ているところ

- ・名前がそっくり!
- ・複数の場所に内分泌関連の腫瘍ができる
- ・遺伝性である: 家族も同じ体質を持っている可能性がある
 - ・しかし家族で症状が同じとは限らない
- ・原因の遺伝子がわかっている: 遺伝子診断ができる
- ・一部の腫瘍は悪性化する
- ・患者数が少ない



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

ホルモンの病気はわかりにくい

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

初診は現場にいない!

MEN1の診断基準

以下のうちいずれかを満たすものをMEN1と診断する。

- (複数腫瘍)
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。
- (家族歴)
上記3病変のうち1つを有し, 一度近親者にMEN1と診断された者がいる。
- (遺伝子)
上記3病変のうち1つを有し, MEN1遺伝子の病変性変異が確認されている。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で変異を同定されたが, まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 MEN1 変異保有者」とよぶ。

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」班

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

MENを正確に診断する意義

- ・ 治療方針がはっきりする
- ・ 今後の健康管理の方針がはっきりする
- ・ MENを持っている家族の早期発見・早期治療につながる

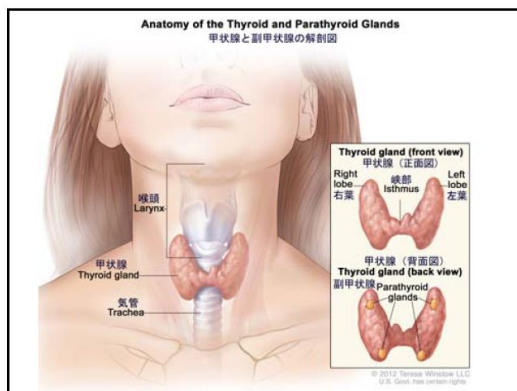
カルシウムの話

副甲状腺ホルモン : 骨からの動員, 腎排泄抑制により血中Ca濃度を上昇させる
カルシトニン : 骨, 腎に作用して骨吸収を抑制し, 腎排泄を促進する

血清中Ca濃度	8.5~10.0 mg/dL
海水中Ca濃度	38~42 mg/dL
大気中Ca濃度	ゼロ



サカナにとっての大問題... いかにかルシウム上昇を防ぐか
カルシウムを上げないしくみが必要
ヒトにとっての大問題... いかにかルシウム低下を防ぐか
カルシウムを下げないしくみが必要



●副甲状腺

- ・ 甲状腺の背側に通常4腺
- ・ 正常腺は20-40 mg (米粒大)
- ・ 胸腔内に過剰腺がしばしば存在 (約10%)

●副甲状腺ホルモンの生理機能

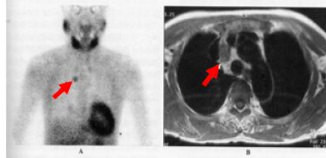
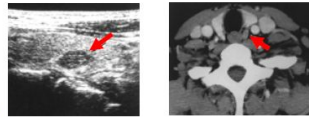
- ・ 骨吸収を促進, 骨からカルシウムを遊離
- ・ 腎臓に働き, 尿に出ていくカルシウムを減らす
- ・ 腎臓に働き, ビタミンD₃を活性型に変える
ビタミンD₃は血液中のカルシウム濃度をあげる

血液中のカルシウムが高いのに副甲状腺ホルモンも高い
⇒ 副甲状腺機能亢進症

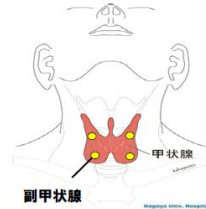
副甲状腺機能亢進症の画像診断

●局在診断

- ・エコー
- ・CT
- ・MRI
- ・シンチ (^{99m}Tc-MIBI)



MEN1にともなう副甲状腺機能亢進症の治療



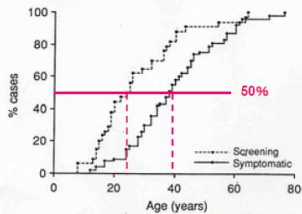
非遺伝性

腫れている腺だけを摘出

MEN1

全部(通常4個)摘出し、一部を腕の筋肉内に移植

MEN1:副甲状腺機能亢進症



MENコンソーシアム

発端者診断時年齢 46.7 ± 12.8 歳
 親族診断時年齢 37.8 ± 14.8 歳

機能性膵内分泌腫瘍

ガストリノーマ

ガストリン:膵臓分泌を高める
 → 胃十二指腸潰瘍, 逆流性食道炎, 下痢

インスリノーマ

インスリン:血糖を下げる
 → 冷汗, 動悸, 不安感, 健忘, 意識消失

グルカゴノーマ

グルカゴン:アミノ酸を分解して血糖を上げる
 → 高血糖, 低アミノ酸血症, 体重減少, 紅斑

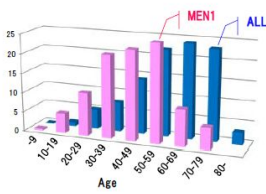
ソマトスタチノーマ

ソマトスタチン:多くのホルモンの分泌を抑制する
 → 高血糖, 胆石, 下痢, 脂肪便

VIP産生腫瘍

VIP:腸でのNa, 水の吸収抑制, 膵臓分泌抑制
 → 水様性下痢, 低K血症, 胃無酸症

日本人膵NET

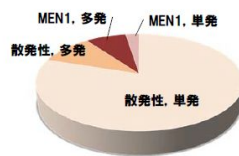


機能	MEN1 (%)	ALL (%)
非機能性のみ	29.0	47.4
ガストリン	29.0	7.9
インスリン	22.0	38.2
グルカゴン	6.1	2.6
ソマトスタチン	1.0	0.7
VIP	1.0	0
ACTH	0.6	0
GRH	0.6	0

Ito T et al. J Gastroenterol 45: 234-245, 2010.
 Sakurai A et al. Clin Endocrinol 76: 533-539, 2012.

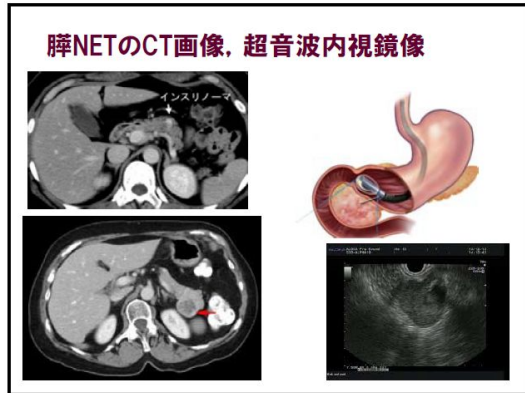
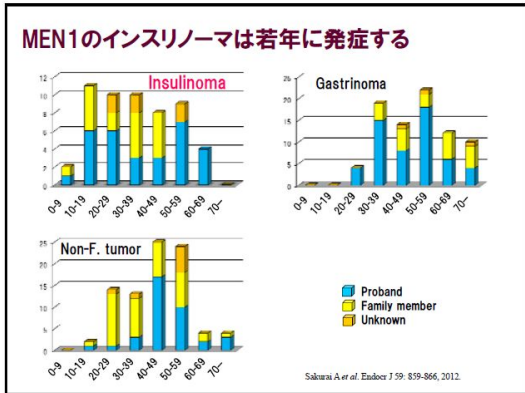
MEN1にともなう膵NETの特徴

- ・ 日本人膵NETの10%はMEN1
- ・ MEN1の74%は多発 ⇔ 日本人全体では82%が単発
- ・ ガストリノーマの25%, インスリノーマの14%はMEN1
- ・ ガストリノーマは十二指腸粘膜内に多発 (CT/MRIでは見つからない)
- ・ 若年のインスリノーマは即MEN1を疑う
- ・ 非遺伝性膵NETに比べて相対的に予後はよい



日本人MEN1患者の膵NET個数

腫瘍数	患者数 (%)
1	82 26.1
2-4	90 28.7
5-10	21 6.7
11個以上	13 4.1
不明	108 34.4
計	314 100.0



ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

陽性率(%)	SST1	SST2	SST3	SST4	SST5
全膵NET	68	86	46	93	57
Insulinoma	33	100	33	100	67
Gastrinoma	33	50	17	83	50
Glucagonoma	67	100	67	67	67
VIPoma	100	100	100	100	100
非機能性腫瘍	80	100	40	100	60
中腸型NET	80	95	65	35	75

Obieg K et al. Ann Oncol 15: 966, 2004

小病変, 特に転移巣の描出
ソマトスタチン誘導体の効果予測
治療効果判定
免疫成績とシンチ陽性率はよく相関

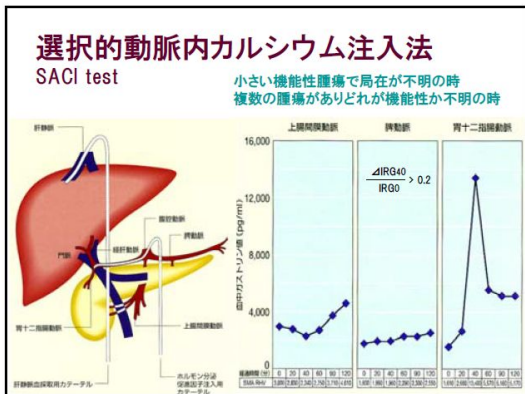
治療方針

MEN1: 膵内分泌腫瘍

非遺伝性
腫瘍はすべて手術の対象

MEN1
ホルモンを作らず, 小さいもの(1-2cm以下)は, 手術せずに経過をみる
極力膵全摘は避ける

MEN1では75%は腫瘍が多発



下垂体腫瘍

下垂体で作られる主なホルモン

- 成長ホルモン
- プロラクチン
- 甲状腺刺激ホルモン
- 副腎皮質刺激ホルモン
- 黄体ホルモン
- 卵胞刺激ホルモン

過剰ホルモンによる症状
圧迫症状: 頭痛, 視野障害

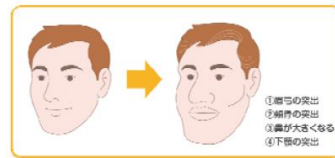
MEN1の下垂体腫瘍

下垂体腫瘍の性状からはMEN1との関連を判断できない

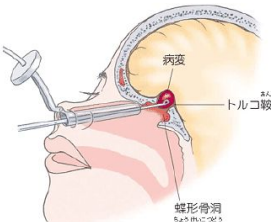
日本人患者における機能性下垂体腫瘍の比率

	MEN1 (%)
非機能性腫瘍	28.2
プロラクチン産生腫瘍	36.5
成長ホルモン産生腫瘍	12.9
プロラクチン/成長ホルモン産生腫瘍	3.4
ACTH産生腫瘍	3.8
TSH産生腫瘍	0.4
その他、不明	14.8

成長ホルモン産生腫瘍:先端巨大症



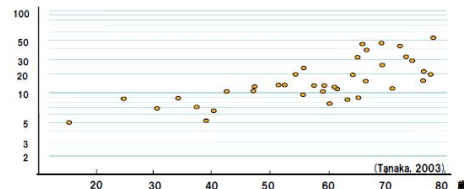
経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術



●治療

- 基本は外科的手術（経蝶形骨洞手術）
- プロラクチノーマは原則として薬物治療
- 見つかったらすべて治療が必要か？
- 手術リスク、術後下垂体機能低下症の可能性

下垂体腫瘍容積倍加時間と年齢

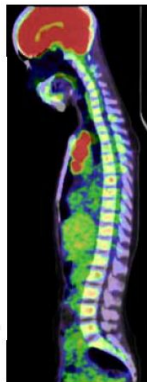
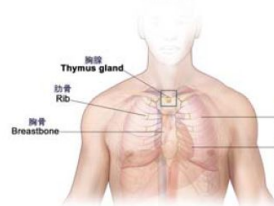


●手術の決断

- ホルモン産生がある場合（プロラクチン以外）
- 非機能性の場合も、臨床症状の有無
- 正常下垂体機能への影響がある場合
- 視神経に近接している場合
- 若年の場合

胸腺神経内分泌腫瘍

Anatomy of the Thymus Gland
胸腺の解剖図



情報サイトがあります

<http://men-net.org>

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 [enter]

医療関係者の方へ
最新情報のお問い合わせ情報 [enter]

患者様へ
MEN患者と家族の会

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

PICKUP
● 最新NEWS
● 「わかる」
● 研究の最新
● 最新の手引き

最新情報
2013.5.29 / 会報「MEN」の35号が発行されました。
2013.5.13 / 日本多発性内分泌腫瘍学会学術大会 市長が開幕へ
2013.3.3 / 「平成25年度 むくしの会 総会・懇話会・懇親会」が打ち上げました。

サイト内検索

【多発性内分泌腫瘍症研究センター】 2009 All Rights Reserved.

*RET*遺伝学の検査解説文書

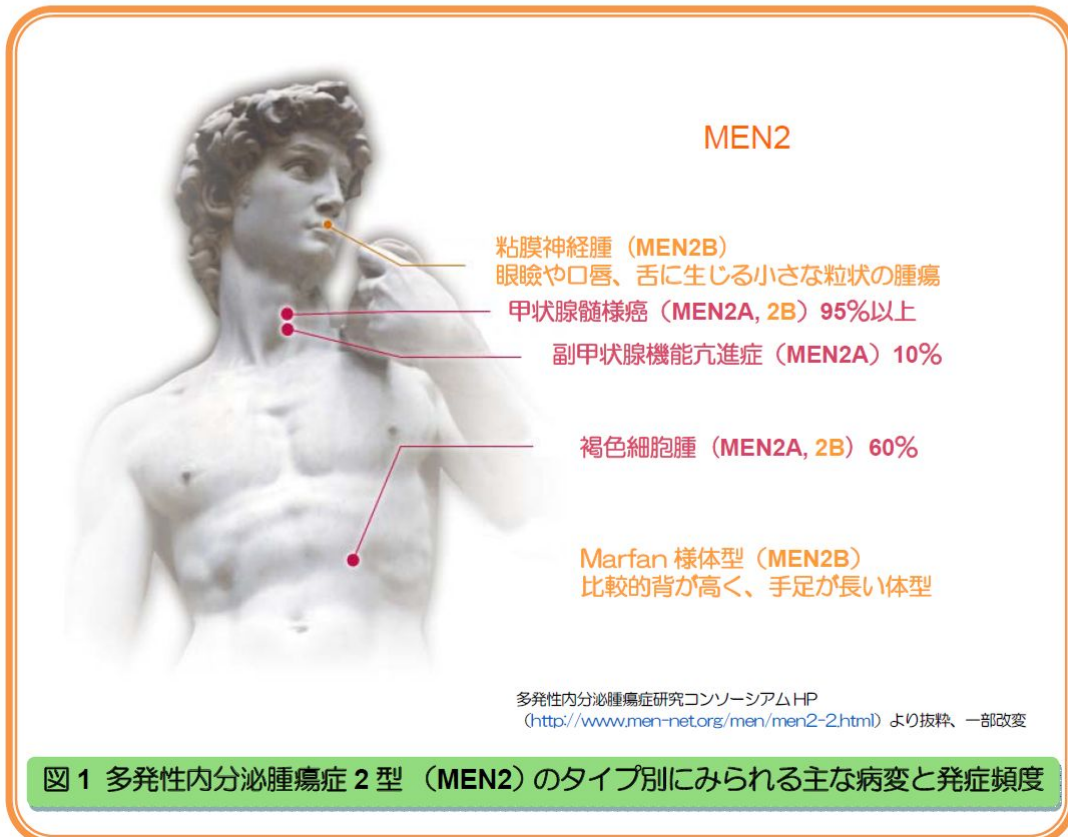
多発性内分泌腫瘍症 2 型と *RET* 遺伝子

I. 臨床病変

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2)^{エムイーエヌ} は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症を発生する常染色体優性遺伝性疾患である (図 1)。その臨床像から主に 2A、2B に分類できる。2A は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が発症し、2B では甲状腺髄様癌、褐色細胞腫を発症し、Marfan 症候群様徴候、舌粘膜神経腫、腸管神経節腫、角膜神経肥厚などの特徴を合併する。また、家系内に甲状腺髄様癌のみを発症するものは家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) と呼んで便宜上区別しているが、褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症の発症が稀に報告されていることから考えると、MEN2A の浸透率の低い亜型である可能性が高い。

2A、2B、FMTC とも原因遺伝子は染色体 10 番長腕に位置する *RET* 癌原遺伝子であり、上記病型ごとに変異のホットスポットが決まっている。

生命予後は甲状腺髄様癌や褐色細胞腫により規定されるため、甲状腺癌死あるいは褐色細胞腫による突然死をいかに防ぐかが重要な問題である。



II. 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。

- ① 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
- ② 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。
- ③ 上記 2 病変のいずれかを有し、*RET* 遺伝子の病原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。

III. 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。

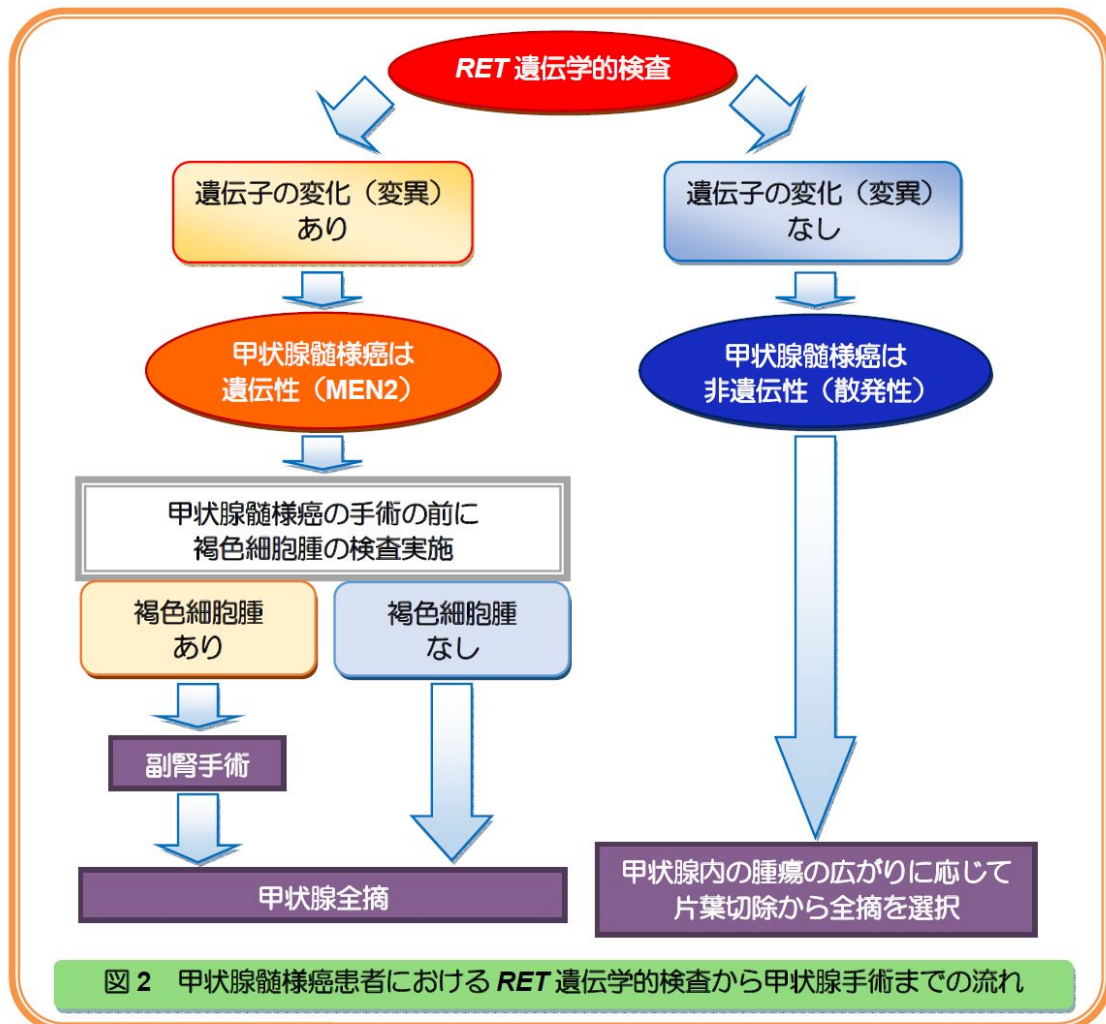
IV. 診断後

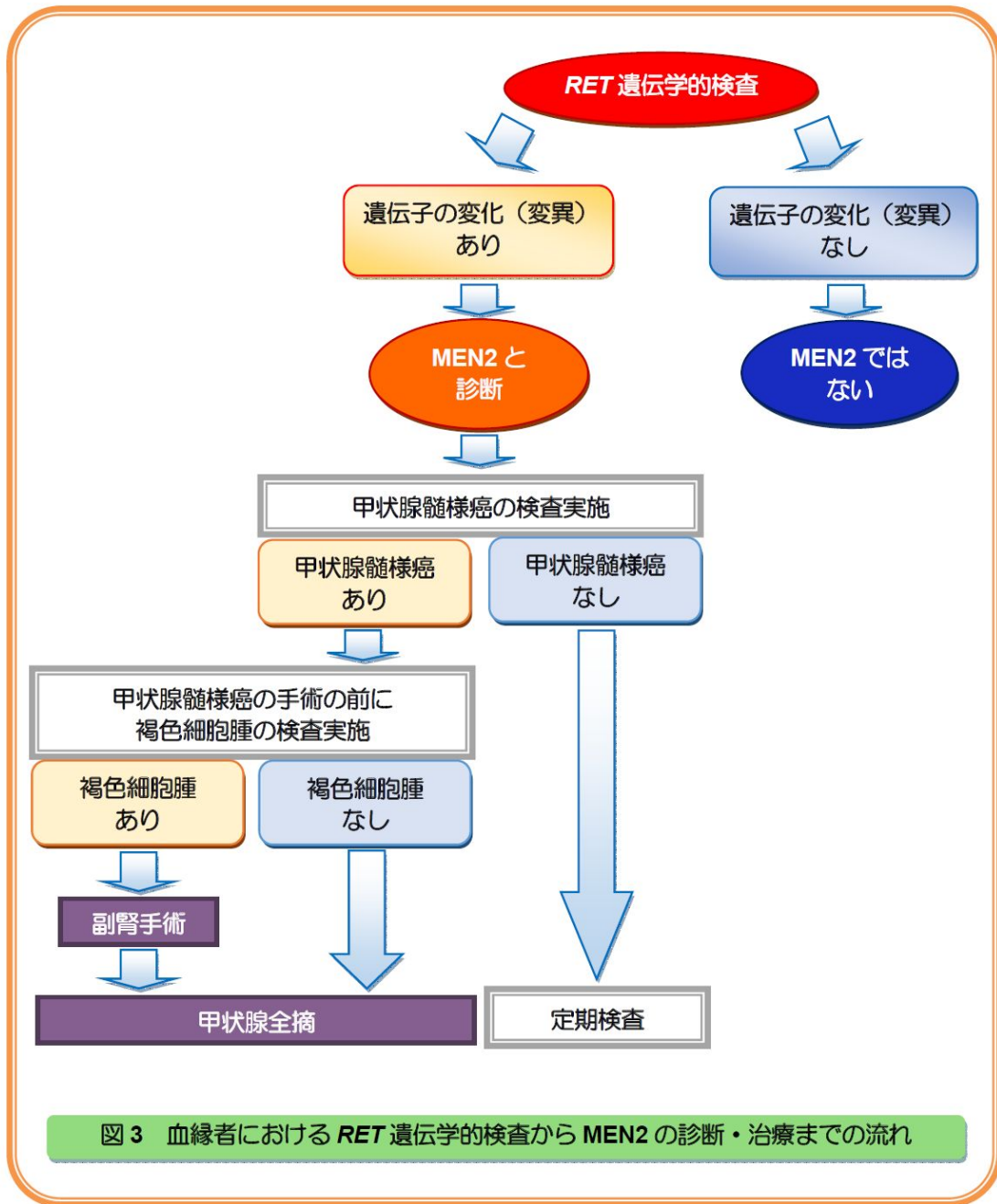
ひとたび MEN2 と診断がなされた場合には、外科的治療、薬物治療、定期的なサーベイランス、血縁者の発症前診断を含む遺伝子診断および遺伝カウンセリングなど、横断的かつ長期にわたる医療の提供が必要となる。本症のように有病率が低く、かつ多領域にわたる横断的な医療を要する疾患においては、本症の診療経験が豊富で、かつ遺伝子診断や遺伝カウンセリングを含めた包括的な診療体制が整備されている医療機関に患者を紹介したり、診療の助言を求めたりするなどの配慮が望ましい。

V. MEN2 と RET 遺伝学的検査

本症に伴う内分泌腫瘍を臨床的に遺伝性と散発性に区別することは容易ではないものの、RET 遺伝学的検査でほぼ確実に鑑別できる。また、変異の部位から MEN2 の病型をある程度推定でき、特に甲状腺髄様癌においては甲状腺全摘術適応の有無を決定できる。したがって本遺伝学的検査は、MEN2 の確定診断と治療方針決定のため、MEN2 を疑う症例あるいはすべての甲状腺髄様癌を対象として行われている。ただし、RET 遺伝学的検査を行うにあたっては、保険適用と自費診療の区別が必要であり、その点に関しては「RET 遺伝学的検査の実施について」を参照のこと。甲状腺髄様癌患者におけるフローチャートを図2に、血縁者におけるフローチャートを図3に示す。

一方、過去に甲状腺髄様癌の診断治療を受けた症例であっても、遺伝学的検査が未施行のままとなっている症例が存在しているのも事実である。また最近の症例でも（特に術後はじめて髄様癌の病理診断がついた場合などにおいて）、遺伝学的検査が未施行のままであることも散見される。





VI. 若年者の RET 変異保有未発症者

RET 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」と呼ぶ。甲状腺髄様癌の生涯浸透率は非常に高いので、特に若年者の RET 変異保有者で臨床的に甲状腺髄様癌が発症していないと考えられる場合に、どのような治療管理方針で臨むかが問題となる。これについては、主に欧米を中心としたデータが数多く報告されているが、日本人を対象としたデータはまだ報告されていない。したがって、日本の若年者に対する治療管理方針に関して、一定のコンセンサスを得るには至っていないのが現状である。

VII. 褐色細胞腫

褐色細胞腫は、MEN2 の約半数程度に発症し、そのうちの約 60%は両側性である。変異コドンの部位により褐色細胞腫の発症率が大きく異なるのが特徴である。褐色細胞腫が判明した場合には適切な治療・管理が必要なのはいうまでもないが、褐色細胞腫未発症の RET 変異保有者に対する定期的な副腎サーベイランスも重要となる。また MEN2A における副甲状腺機能亢進症も、変異コドンの部位によって発症率はある程度高くなるので、副腎同様に定期的な副甲状腺サーベイランスが必要となる。

VIII. RET 遺伝学的検査実施における留意点

RET 遺伝学的検査は、本疾患の診療においては欠かすことのできないものであるが、その実施にあたっては、遺伝カウンセリングを含めた慎重かつ丁寧な対応が必須である。詳細については「RET 遺伝学的検査の実施について」を参照のこと。

*本文章は、多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編、多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック、pp.15-16, 96, 金原出版、東京、2013, を一部引用し、改変したものである。

作成者

- ・多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
- ・平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究」班

RET 遺伝学的検査の実施について

I. RET 遺伝学的検査の対象

■甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝学的検査

平成 28 年 4 月より甲状腺髄様癌に対する RET 遺伝学的検査が保険収載された。診療報酬点数表によると、保険適用による RET 遺伝学的検査は、遺伝性甲状腺髄様癌（すなわち MEN2）が疑われる場合に限り算定できるようになっている。診療報酬点数は 3,8805,000 点である。留意点として、RET 遺伝学的検査は甲状腺髄様癌かどうかを診断する目的で行われる検査ではないので、甲状腺髄様癌の診断が確定していない段階での RET 遺伝学的検査は保険適用とならない。

甲状腺髄様癌には、遺伝性と散発性があり、RET 遺伝学的検査によりほぼ両者を確実に鑑別できる。甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版において、すべての髄様癌について、遺伝性か散発性かを鑑別する点において、RET 遺伝学的検査が強く推奨されている¹⁾。

すべての甲状腺髄様癌が RET 遺伝学的検査（保険適用）の対象になる。

RET 遺伝学的検査の保険適用の対象となるのは、甲状腺髄様癌の診断が確定している場合に限られる。すなわち以下のいずれも満たしている必要がある。

1. 穿刺吸引細胞診で甲状腺髄様癌を疑う。
2. 血清カルシトニン（+CEA）が高値である。

不要な RET 遺伝学的検査や遺伝カウンセリングが行われないためにも、上記 2 ついずれも満たされた場合のみ実施すべきである。

RET 遺伝学的検査が保険収載されたことにより、MEN2 の認識が広まり、必要な方へ RET 遺伝学的検査が適切に使用され、診断・健康管理に活かされることが期待される。

■血縁者に対する RET 遺伝学的検査

**甲状腺髄様癌が診断されていない血縁者に対しては
自費診療である。**

変異がすでに確定している家系の血縁者で、甲状腺髄様癌をまだ発症していない場合、もしくは臨床検査*が未施行で無症状かつ臨床的に甲状腺髄様癌の発症の有無が不明な場合は、RET 遺伝学的検査を受ける時点では患者ではないため、通常の医療の対象とはならず、遺伝学的検査は自費診療で行われる。

* 頸部超音波検査、穿刺吸引細胞診、血清カルシトニン（+CEA）測定

■保険適用・自費診療の区別（表 1）

表 1 甲状腺髄様癌に対する *RET* 遺伝学的検査の保険適用・自費診療の区別

No.	発端者／血縁者	臨床検査*	臨床診断	保険適用／自費診療
A	髄様癌発端者	済	既発症	保険適用
B-1	変異がすでに 確定している家系の 血縁者	済	既発症	保険適用
B-2		済	未発症	自費診療
B-3		未施行	無症状かつ 発症の有無は不明	自費診療

* 頸部超音波検査、穿刺吸引細胞診、血清カルシトニン（+CEA）測定

- A** 家系内で最初に臨床的に甲状腺髄様癌と診断された患者（発端者）に対しては、保険適用である。
- B-1** 変異がすでに確定している家系の血縁者で、臨床的に髄様癌と診断された患者に対しては、保険適用である。この場合、家系内で判明している変異のみを解析する、「シングルサイト」検査を行うことも可能である。
- B-2** 変異がすでに確定している家系の血縁者で、臨床的に髄様癌を発症していない場合は、自費診療である。
- B-3** 変異がすでに確定している家系の血縁者で、臨床検査が未施行で、無症状かつ臨床的に甲状腺髄様癌の発症の有無が不明な場合は、自費診療である。

保険適用・自費診療の判断の例

ケース A：

変異がすでに確定している家系の血縁者が頸部腫瘤を訴えてきた場合、臨床検査を先行して実施し、臨床的に甲状腺髄様癌を発症していれば、表 1, B-1 で保険適用、甲状腺髄様癌以外の甲状腺腫瘍と診断された場合、表 1, B-2 で自費診療となる。

ケース B：

褐色細胞腫の既往がある患者でも、臨床的に甲状腺髄様癌が発症していない場合は、MEN2 の家族歴の有無にかかわらず自費診療となる。

Ⅱ. 遺伝カウンセリングについて

■遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、患者やその家族のニーズ（遺伝的障がいや遺伝病等に関する正しい理解を深め、不安を軽減し、社会的・心理的な支えを得ること）に対応する様々な情報を提供し、患者・家族が、正確な医学的知識・将来の予測などを理解したうえで意思決定ができるように援助する医療行為である。遺伝カウンセリングでは、遺伝医学情報の提供だけでなく、相談者（クライアント）の立場に立って問題解決を援助し、心理的な支援も行っている²⁾。

日本では、遺伝カウンセリング担当者を養成する制度として、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」と、非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」がある。自施設での遺伝カウンセリング実施が困難な場合には、対応可能な施設を紹介する等の配慮が求められるべきである。

■遺伝カウンセリングの際の遵守すべき事項

診療報酬点数表によると、RET 遺伝学的検査を含む保険適用になっている遺伝学的検査の実施にあたっては、以下の2つのガイドラインおよびガイドラインを遵守しなければならない。

- 個人情報保護委員会・厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドラインガイドス」（平成16年12月平成29年4月）

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000194232.pdf>

- 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」（平成23年2月）

<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

■遺伝カウンセリング加算

診療報酬点数表によると、別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が、甲状腺髄様癌を含む保険適用となっている遺伝学的検査を実施し、その結果について患者又はその家族に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、遺伝カウンセリング加算として、患者1人につき月1回に限り、5001,000点を所定点数に加算できることになっている。ただし、臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が、遺伝学的検査を実施する際、以下のいずれも満たした場合に算定できる。

1. 当該検査の実施前に、患者又はその家族等に対し、当該検査の目的並びに当該検査の実施によって生じうる利益及び不利益についての説明等を含めたカウンセリングを行っていること。
2. 患者又はその家族等に対し、当該検査の結果に基づいて療養上の指導を行っていること。

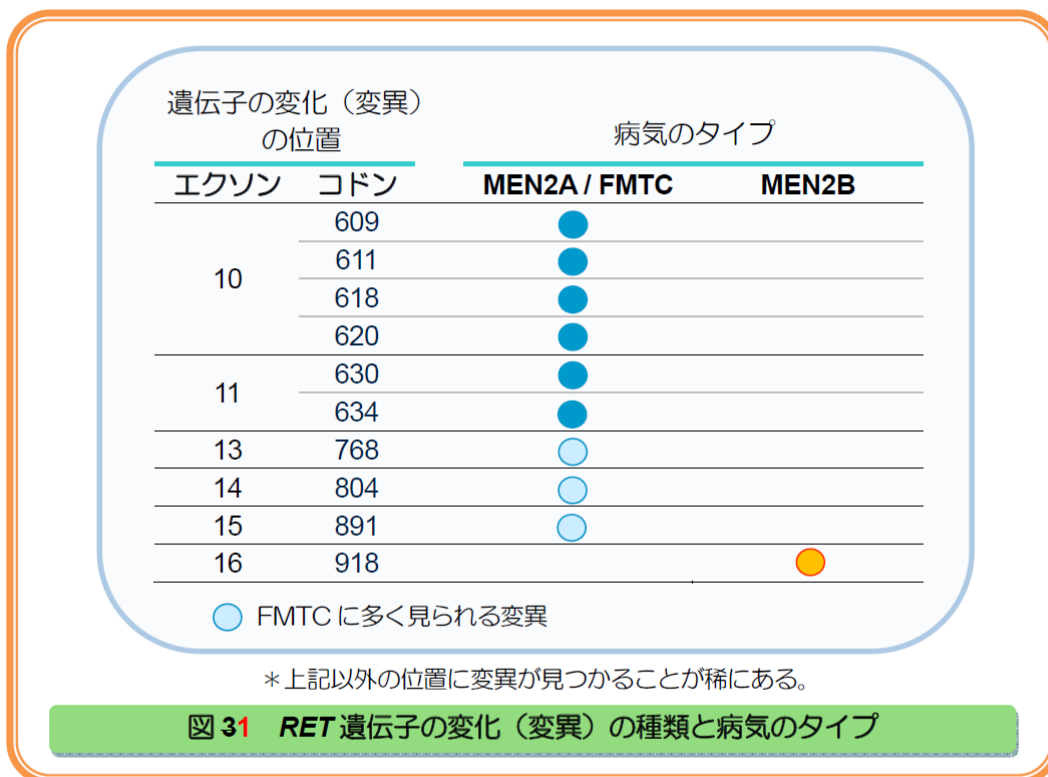
遺伝カウンセリング加算に関する施設基準（告示および通知）

1. 当該保険医療機関内に遺伝カウンセリングを要する治療に係る十分な経験を有する常勤の医師が配置されていること。
2. 当該カウンセリングを受けた全ての患者又はその家族に対して、それぞれの患者が受けたカウンセリングの内容が文書により交付され、説明がなされていること。
3. 遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する常勤の医師が1名以上配置されていること。なお、週3日以上常態として勤務しており、かつ、所定労働時間が週24時間以上の勤務を行っている非常勤医師（遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を3年以上有する医師に限る。）を2名以上組み合わせることにより、常勤医師の勤務時間帯と同じ時間帯にこれらの非常勤医師が配置されている場合には、当該基準を満たしていることとみなすことができる。
4. 遺伝カウンセリングを年間合計20例以上実施していること。

Ⅲ. RET 遺伝学的検査における結果解釈の留意点

RET 遺伝子変異はホットスポットが存在し、RET 遺伝子変異部位と病型（MEN2A、MEN2B、FMTC）との関連が知られている（図 31）。

検査結果の報告書の解釈に関しては、十分注意をはらわなければならない。遺伝子変異が既知のよく知られた変異であるかどうか、稀な変異ではないかどうかをよく確認する必要がある。変異はミスセンス変異が多いため、遺伝子多型（コドン 691、769、904）との区別が特に重要である。検査結果を誤って解釈すると、誤った診断や不適切な治療、不必要な血縁者への介入などにつながる危険性は否定できない。結果の解釈に迷った場合、RET 遺伝学的検査に関して経験豊富な専門家に相談し、意見を求めるべきである。



引用文献・参考文献

- 1) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版, pp.102-104, 金原出版, 東京, 2010.
- 2) 公益社団法人 日本医師会. かかりつけ医として知っておきたい遺伝子検査、遺伝学的検査 Q&A 2016, pp.4,6,9, 2016. http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20160323_6.pdf
- 3) 日本医師会. 改定診療報酬点数表参考資料（平成 30 年 4 月 1 日実施）, pp.324,330,346,347,365,803,869.

作成者

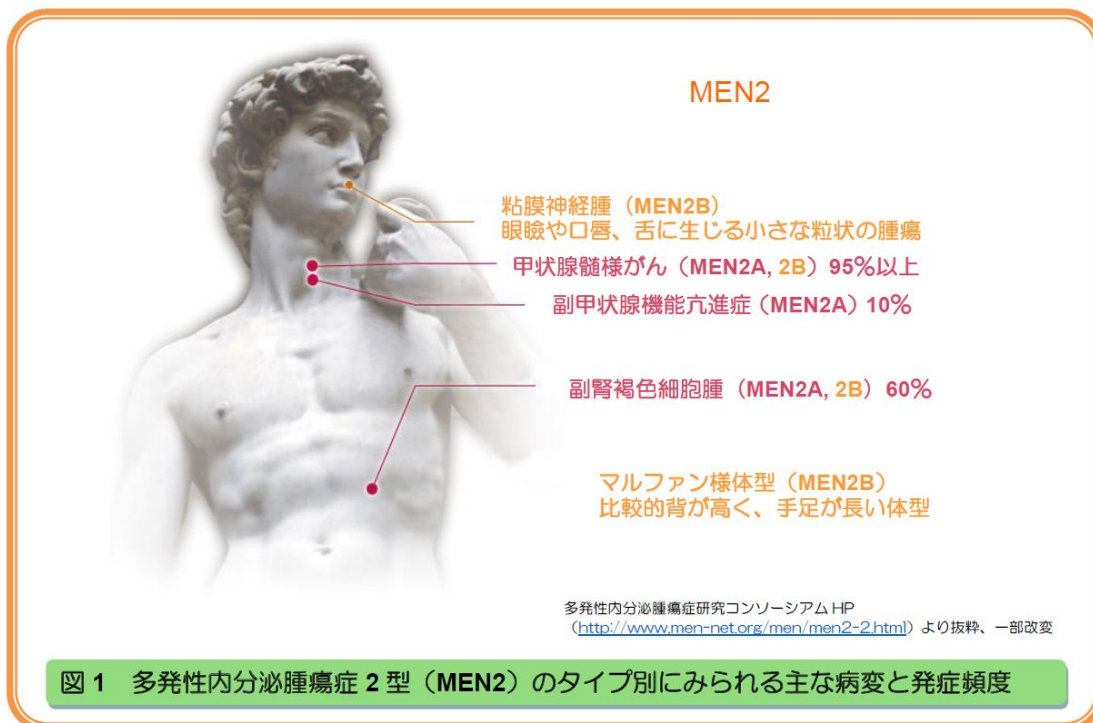
- ・多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
- ・平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究」班

甲状腺髄様がん患者さんにおける *RET* 遺伝学的検査について

1. 甲状腺髄様がん^{エムイーエヌ}と多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) について

甲状腺は、首の真ん中にあり、男性でいうとのどぼとけの下で気管の前にある、蝶が羽を広げたような形の臓器です。甲状腺は甲状腺ホルモンを産生し、体の代謝を調整しています。甲状腺は、濾胞細胞（ろほうさいぼう）とC細胞（傍濾胞細胞：ぼうろほうさいぼう）からなります。甲状腺の99%以上は甲状腺ホルモンをつくる濾胞細胞からなり、C細胞はごくわずかです。C細胞はカルシトニンというホルモンを分泌しています。このC細胞ががん化したものが甲状腺髄様がんです。症状は、初期は無症状のことが多く、腫瘍が大きくなると首のしこりや腫れ、声がれ、飲み込みにくさ、息苦しさなどの症状があらわれます。

日本における甲状腺髄様がんは、甲状腺がんの約1-2%です。甲状腺髄様がんには、遺伝性のも（約30%）とそうでないもの（非遺伝性＝散発性：約70%）があります。遺伝性のもは多発性内分泌腫瘍症2型（Multiple Endocrine Neoplasia type 2：MEN2）といい、甲状腺髄様がんだけでなく、副腎や副甲状腺などにも腫瘍を発生する遺伝性の病気です。MEN2は、MEN2A、MEN2B、FMTC（甲状腺髄様がんのみ）などに分類されます。図1にMEN2のタイプ別にみられる主な病気と発症頻度を示しています。



2. RET 遺伝学的検査の目的

MEN2 は、RET 遺伝子の変化（変異）によりおこります。RET 遺伝子に通常の遺伝子配列とは異なる配列の変化があると、この遺伝子の指令で作られるタンパク質（チロシンキナーゼ受容体）に異常をきたし、MEN2 を発症することがわかっています。RET 遺伝学的検査によりあなたに発生した甲状腺髄様がんが遺伝性（MEN2）かどうかを鑑別することができます。この検査結果は、今後の治療方針や定期検査などに役立てられます。RET 遺伝学的検査を受けるかどうかは自由で、この説明の後にご自身でご判断ください。この検査を受けないと判断された場合でも通常通り診療を受けることができます。

3. RET 遺伝学的検査を提案する理由

ご家族の中に甲状腺髄様がんになったことがある方がいなくても RET 遺伝子の変化（変異）は約 10-15%に認められます。したがって、甲状腺髄様がんと診断がついたすべての患者さんに RET 遺伝学的検査が勧められています。RET 遺伝学的検査の結果により、甲状腺の手術術式が決定されます。術前・術後の検査計画も変わってきます。

また、MEN2 は、常染色体優性遺伝という遺伝形式により遺伝します（図 2）。これは親から子どもへ男女関係なく遺伝するもので、各人に対して遺伝する確率は 50%です。逆に遺伝しない確率も 50%ですので、血縁者全員へ遺伝するというわけではありません。ご家族の中で RET 遺伝子の変化（変異）がわかると、血縁者の方が RET 遺伝学的検査を受け、遺伝しているかどうかを調べることができ、健康管理に役立てることができます。血縁者の方に対しては、別途、ご相談ください。

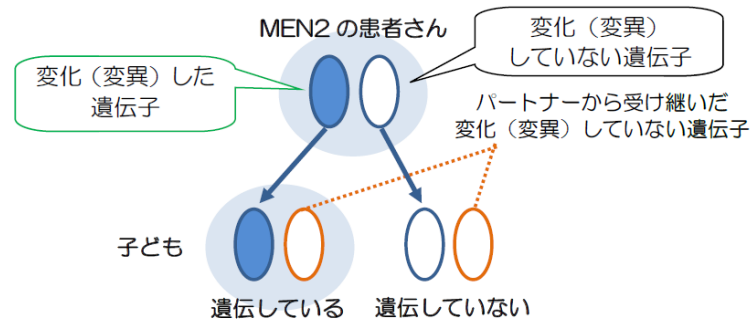


図 2 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) の遺伝

RET 遺伝子は、両親から 1 つずつ受け継ぎ、2 つ持っています。MEN2 の患者さんは、この 2 つの遺伝子の内どちらか 1 つに MEN2 に関する遺伝子の変化（変異）があります。

患者さんのお子さんは、患者さんの遺伝子 2 つの内どちらかを受け継ぐので、病気になりやすい遺伝子を受け継ぐ確率はそれぞれのお子さんと 50%になります。この確率は性別に関係ありません。

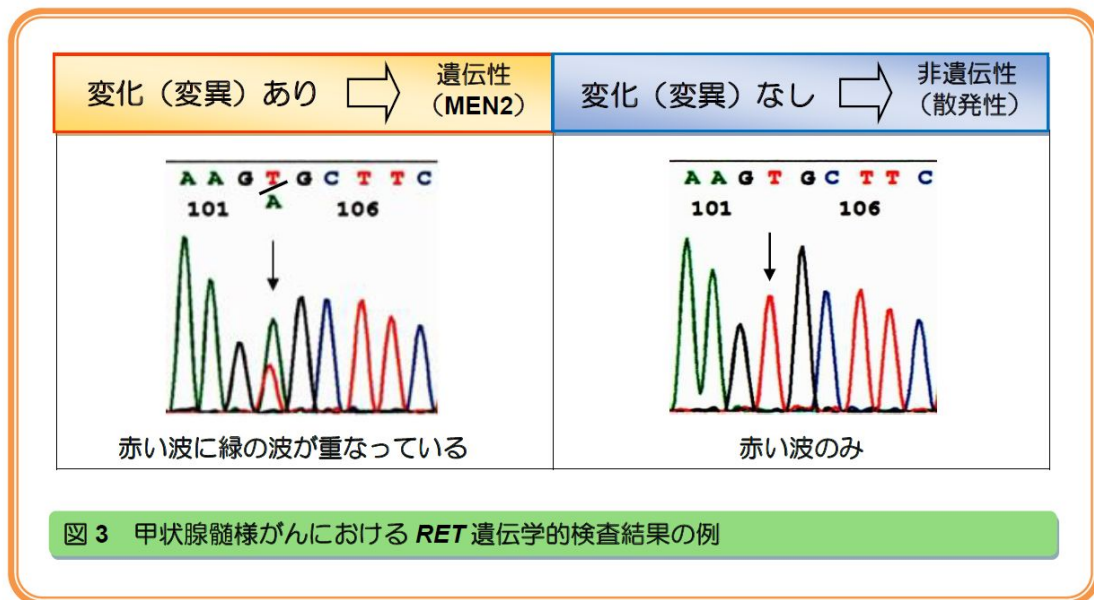
4. RET 遺伝学的検査の方法

本検査は、通常の採血と同様に採取した血液を使用します。まず、血液中の白血球から DNA を取り出し、RET 遺伝子を PCR という方法で人工的に増やします。これを DNA シーケンサーという装置にかけて遺伝子配列を調べます。RET 遺伝子の中で、この病気に関わる遺伝子の変化（変異）がおこりやすい場所はほぼわかっていますので、その部位周辺だけを調べます。

5. RET 遺伝学的検査の結果について

1) 結果判定について

RET 遺伝子の変化（変異）があった場合、遺伝性（MEN2）の髄様がんと診断されます。一方、遺伝子の変化（変異）がなかった場合、非遺伝性（散発性）の髄様がんと診断されます。遺伝性の場合、98%以上の確率でこの遺伝子の変化（変異）を証明できます。図3に検査結果の一例を示しています。



2) RET 遺伝子の変化（変異）の種類

RET 遺伝子では、図 4 に示した位置に遺伝子の変化（変異）が見つかることが多く、RET 遺伝学的検査により図 4 のいずれかの遺伝子の変化（変異）が見つかり、遺伝性と判断します。また、遺伝子の変化（変異）の位置によって、MEN2 のどのタイプか、ある程度わかります。

遺伝子の変化（変異） の位置		病気のタイプ	
エクソン	コドン	MEN2A / FMTC	MEN2B
10	609	●	
	611	●	
	618	●	
	620	●	
11	630	●	
	634	●	
13	768	○	
14	804	○	
15	891	○	
16	918		●

○ FMTC に多く見られる変異

図 4 RET 遺伝子の変化（変異）の種類と病気のタイプ

* 上図以外の位置に変異が見つかることが稀にあります。

* 「エクソン」と「コドン」とは、住所の番地のようなものです。遺伝子はとても長いので、誰にでもその位置が正確に伝わるように、番地（エクソン番号とコドン番号）がつけられています。

6. 検査の実施で予想されること

RET 遺伝学的検査の結果が変化（変異）ありであった場合（図 5）

1) 甲状腺髄様がんについて

あなたの甲状腺髄様がんは遺伝性（MEN2）によるものと診断されます。手術は、甲状腺全摘（甲状腺をすべて切除）になります。甲状腺の一部を残した場合、残した甲状腺から再びがんが発生する可能性があるからです。手術後は、甲状腺ホルモン剤を一生飲み続ける必要があります。甲状腺髄様がんと副腎褐色細胞腫がある場合、原則として甲状腺の手術前に副腎褐色細胞腫の手術を優先して行います。手術後の定期検査では、血液検査（血清カルシトニンや CEA の測定など）や頸部超音波検査、各種画像検査などを行います。

2) 副腎褐色細胞腫および副甲状腺機能亢進症について

副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの病気がすでに発症している可能性もあるため、これらに対する検査も行います。その発症率は、*RET* 遺伝子の変化（変異）の位置により異なるため、定期検査の時期や方法は遺伝学的検査の結果を考慮して計画を立てます。副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの病気を現在は発症していなくても、年1回程度の定期検査を行うことにより、早期発見・早期治療が可能となります。

●副腎褐色細胞腫では、高血圧、頭痛、動悸、汗を多くかくなどの症状があらわれます。脳内出血や心不全などのリスクもあるため、副腎褐色細胞腫を放置しておくことはとても危険です。検査は、蓄尿検査（カテコールアミン、メタネフリンの測定など）や血液検査、CTやMRIによる画像検査などを行います。副腎褐色細胞腫と診断された場合、治療が必要な場合は手術となります。両側の副腎を全摘した場合は、副腎皮質ホルモン剤を飲み続けることが重要です。このホルモンは生命維持に必要なホルモンのため、飲み忘れることがないようにしてください。

●副甲状腺機能亢進症では、腎・尿路結石による疝痛、骨粗鬆症、胃・十二指腸潰瘍などの症状があらわれることがあります。検査は、血液検査（血清カルシウム、インタクトPTHの測定）、尿検査を行います。インタクトPTHとは、副甲状腺ホルモンのことです。血液検査でこれらが高値だった場合、頸部超音波検査、MIBIシンチグラフィなどの画像検査を行います。治療が必要な場合は手術となります。手術法は、副甲状腺を全摘し、その一部を腕などに植える方法、大部分摘出して、一部を頸部に残す方法、はれている副甲状腺だけを摘出する方法があります。

RET 遺伝学的検査の結果が変化（変異）なしであった場合（図 5）

あなたの甲状腺髄様がんは、非遺伝性（散発性）と診断されます。したがって、お子さんが病気を受け継ぐ可能性やごきょうだいが甲状腺髄様がんを発症する可能性はほぼゼロに近いと考えられます。手術は、甲状腺内の腫瘍の広がりに応じて、片葉切除から全摘までの範囲を選択します。手術後の甲状腺のはたらき具合を検査して、甲状腺ホルモン剤の内服が必要か判断します。

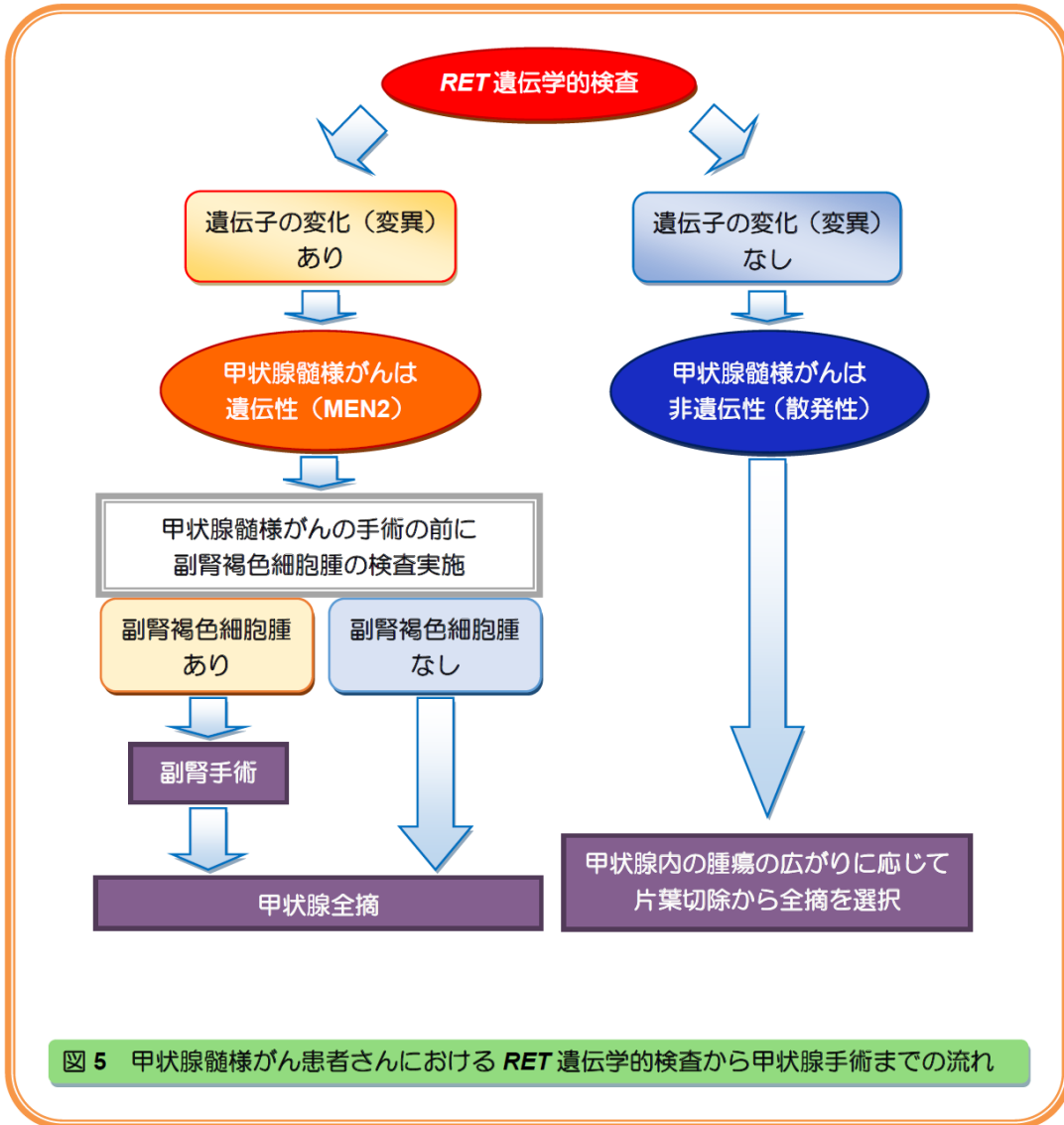


図 5 甲状腺髄様がん患者さんにおける RET 遺伝学的検査から甲状腺手術までの流れ

7. RET 遺伝学的検査の実施におけるご本人にとっての意義と注意点

RET 遺伝学的検査により、遺伝性（MEN2）の診断、髄様がんの手術術式の選択、術前・術後の検査計画、副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの早期発見・早期治療に役立てられるという意義があります。

一方、遺伝に関する感じ方には個人差があるかもしれません。遺伝性とわかったことで自身の将来やお子さんへの遺伝のことなど、新たな不安が生じる可能性もあります。

8. 検査結果の伝え方

この検査結果が出るまでには2~3週間ほどかかります。検査の結果は、原則としてご本人に面談の上、直接お伝えします。また、検査結果の取り扱いには十分配慮し、プライバシーの保護を行いますので、ご家族であってもご本人の承諾なしに結果をお伝えすることはありません。

9. 検査の費用

甲状腺髄様がんにおける RET 遺伝学的検査は保険診療で行い、患者さんのご負担は加入している医療保険のご負担割合によって変わります。たとえば、保険が3割負担の方は15,000円となります。これに初診料あるいは再診料、遺伝カウンセリング料等が追加されます。費用の詳細に関しては RET 遺伝学的検査を受ける医療機関に直接、ご相談ください。

10. 遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングでは、MEN2の病気についての情報をお伝えするとともに、検査するかどうかを納得したうえで意思決定できるようサポートしています。ご相談がある場合はいつでもお問い合わせください。

11. 検査結果などの学術的な目的での使用について

検査結果などについて学術的な目的で国内・海外を含めた学会・学術雑誌などへの発表、データベースへの登録をすることがあります。その場合には個人を特定できる情報（お名前、ご住所等）が公開されることはありません。

お問い合わせ先

ご質問がございましたら遠慮なくお話しください。

医療機関でお問い合わせ先をご記入ください。

作成者

- ・多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
- ・平成28年度厚生労働科学研究費補助金「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患（多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病）の実態把握と診療標準化の研究」班

甲状腺髄様がんにおける RET 遺伝学的検査の同意書

以下の項目について説明を受け、理解しました。

- 甲状腺髄様がん と MEN2 について
- RET 遺伝学的検査は、あなたの甲状腺髄様がんが遺伝性 (MEN2) かどうかを鑑別します。
- 検査を受けるかどうかは自由で、ご自身でご判断ください。この検査を受けないとご判断された場合でも通常通り診療を受けることができます。
- RET 遺伝学的検査の結果により甲状腺髄様がんの手術術式の選択、術前・術後の検査計画が変わります。また、遺伝性 (MEN2) であった場合、血縁者への遺伝の可能性があります。
- 本検査は血液中の DNA から RET 遺伝子の変化 (変異) があるかどうかを調べます。
- 本検査で遺伝子の変化 (変異) があった場合、あなたの甲状腺髄様がんは遺伝性 (MEN2) によるものと診断されます。
- 本検査で遺伝子の変化 (変異) がなかった場合、あなたの甲状腺髄様がんは非遺伝性 (散发性) であり、お子さんが病気を受け継ぐ可能性がほぼゼロに近いと思われます。
- 本検査の結果、遺伝子の変化 (変異) があった場合、なかった場合の治療や検査などについて
- 本検査の実施におけるご本人にとっての意義と注意点について
- 検査結果は 2~3 週間ほどでお伝えします。原則としてご本人に面談の上、直接お伝えします。ご家族であってもご本人の承諾なしには結果をお伝えできません。
- RET 遺伝学的検査は保険診療です。
- 相談がある場合のお問い合わせ先について
- 検査結果などの学術的な目的での使用について

私は上記の項目をすべて理解して、RET 遺伝学的検査の実施に同意します

本人氏名 (自筆) _____
住所 _____
電話番号 _____
年 月 日

*本人が未成年者の場合、およびなんらかの事情で本人の署名が困難な場合は代諾者の署名をお願いします。代諾者とは、本人に対して親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者等をいいます。]

代諾者氏名 (自筆) _____
本人と代諾者との関係 _____
住所 _____
電話番号 _____
年 月 日

説明者氏名 (自筆) _____
所属 _____
年 月 日

8 ※この説明文書・同意書は保管してください。

子どものMEN1/RET遺伝学的検査のための説明資料

こどもの MEN1 遺伝学的検査 ご家族への説明文書（案）

○定期的な検査について

早期発見のための定期的な検査は、主に副甲状腺、膵消化管、脳下垂体などに関する検査を行っていきます。子どもさんの定期検査開始年齢の目安と検査内容、検査間隔については以下の表を参考にしてください。

各検査をいつから始めればよいのかについては、これまでの患者さんで病気が見つかりはじめた年齢を基に記載しています。これはおおよその目安を示したものであり、必ずこの通りでないといけないわけではありません。ご本人やご家族のお考えもお聞きして相談していけばよいと思います。

同じ遺伝子の変化をもつ親子やきょうだいでも同じ年齢で同じ病気がでるわけではなく、一人ひとり病気の種類や症状がでる年齢は異なります。どのような検査をどのくらいの間隔で行っていくのかという具体的な計画については担当の先生とよくご相談ください。

*年齢の定義について

本説明文書では、定期検査を開始する年齢について以下のように定義しました。

年少	8 歳以下
小学校中学年（3,4 年生）～高学年（5,6 年生）	9～12 歳
中学生以降	13 歳以降
成人以降	20 歳以降

<副甲状腺>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
小学校 3,4～ 5,6 年生 (9～12 歳)	<u>血液検査</u> ・血清カルシウム（アルブミン補正值） ・副甲状腺ホルモン（インタクト PTH） <u>画像検査</u> ・頸部超音波検査	検査値および画像に異常なければ、以後 2～3 年おき

<膵消化管>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
小学校 3,4～ 5,6 年生 (9～12 歳)	血液検査 ・空腹時血糖 ・インスリン	検査値に異常なければ、 以後 2～3 年おき
成人以降 (20 歳～)	血液検査 ・ガストリン ・グルカゴン ・空腹時血糖 ・インスリン	検査値に異常なければ、 以後 1 年おき
	画像検査 ・腹部 CT (あるいは MRI) *1 ・上部消化管内視鏡検査	異常なければ、 以後 2～3 年おき

*1:できれば造影が好ましい。同時に副腎腫大の有無もチェックする。

<脳下垂体>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
中学生以降 (13 歳～)	血液検査 ・プロラクチン ・成長ホルモン ・ソマトメジン C ・副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	検査値に異常なければ、 以後 2～3 年おき
成人以降 (20 歳～)	画像検査 ・下垂体 MRI (あるいは CT)	下垂体に腫瘍なければ、 以後 2～3 年おき

<胸腺>

検査開始年齢	検査内容	検査間隔
成人以降 (20 歳～)	画像検査 ・胸部 CT (あるいは MRI)	異常なければ、以後 2～3 年 おき

こどもの *RET* 遺伝学的検査 ご家族への説明文書（案）

○定期的な検査について

MEN2 の場合、甲状腺髄様がん、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症のなりやすさや発症年齢は *RET* 遺伝子の変化（変異）のある部位により異なります。したがって、早期発見のための定期的な検査の開始時期については *RET* 遺伝子の変化（変異）の部位により異なります。子どもさんの定期検査開始年齢の目安と検査内容、検査間隔については以下の表を参考にしてください。

各検査をいつから始めればよいのかについては、これまでの患者さんで病気が見つかりはじめた年齢を基に記載しています。これはおおよその目安を示したものであり、必ずこの通りでないといけないわけではありません。ご本人やご家族のお考えもお聞きして相談していけばよいと思います。

同じ遺伝子の変化をもつ親子やきょうだいでも同じ年齢で同じ病気がでるわけではなく、一人ひとり病気の種類や症状がでる年齢は異なります。どのような検査をどのくらいの間隔で行っていくのかという具体的な計画については担当の先生とよくご相談ください。

*年齢の定義について

本説明文書では、定期検査を開始する年齢について以下のように定義しました。

年少	8 歳以下
小学校中学年（3,4 年生）～高学年（5,6 年生）	9～12 歳
中学生以降	13 歳以降
成人以降	20 歳以降

<甲状腺髄様がん>

病型	検査開始年齢	検査内容	検査間隔
・MEN2A ・MEN2B	年少 (8歳以下)	<u>血液検査</u> ・カルシトニン*1	毎年
・FMTC	中学生以降 (13歳～)	<u>画像検査</u> ・頸部超音波検査	

*1:通常採血でカルシトニン値正常の場合は誘発刺激試験を考慮する。

<褐色細胞腫>

病型	検査開始年齢	検査内容	検査間隔
・MEN2A の 634 変異 ・MEN2B	中学生以降 (13歳～)	<u>畜尿検査</u> *2 ・尿中メタネフリン ・尿中ノルメタネフリン	検査値および画像 に異常なければ、以 後 2～3 年おき
・上記以外の MEN2A 変異	成人以降 (20歳～)	<u>画像検査</u> ・腹部 CT (あるいは MRI)	検査値および画像 に異常なければ、以 後 2～3 年おき*3

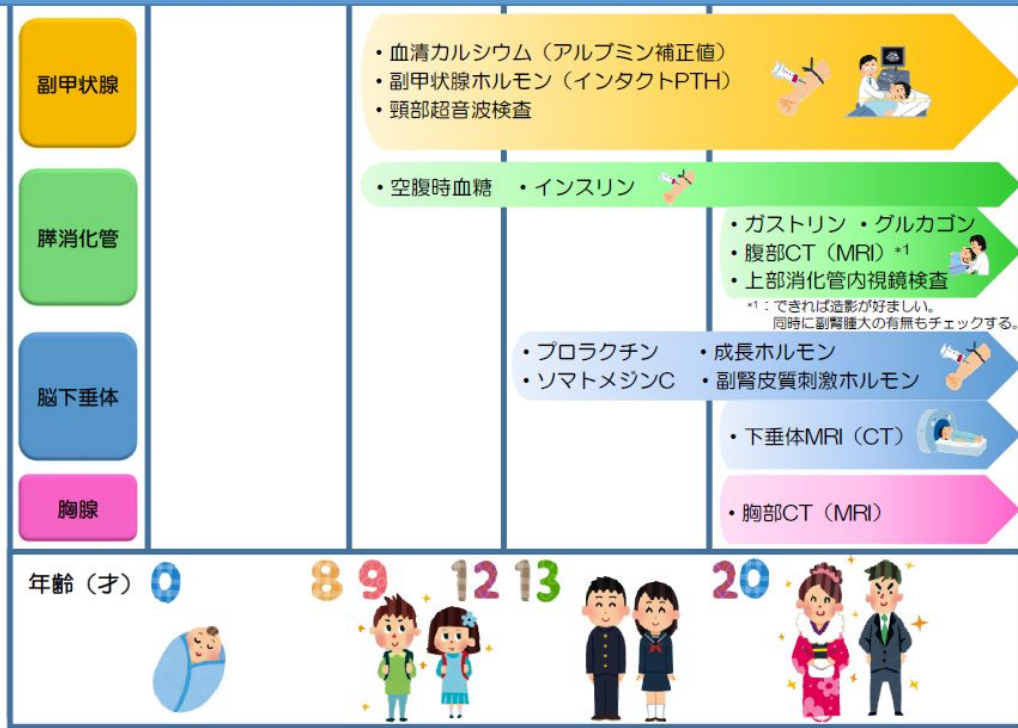
*2:スクリーニング検査として部分尿を用いることもある。

*3:FMTC は異常なければ 3～5 年おき可。

<副甲状腺機能亢進症>

病型	検査開始年齢	検査内容	検査間隔
・MEN2A の 634 変異	中学生以降 (13歳～)	<u>血液検査</u> ・血清カルシウム (アルブミン補正值)	検査値に異常なけ れば、以後 2～3 年 おき
・上記以外の MEN2A 変異	成人以降 (20歳～)	・副甲状腺ホルモン (インタクトPTH)	

MEN1の定期検査の開始年齢と内容



MEN2の定期検査の開始年齢と内容



研究成果の刊行に関する一覧表

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
Saito Y et al.	Development of a functional thyroid model based on an organoid culture system.	Biochem Biophys Res Commun	497	783-789	2018
Koikawa K et al.	Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome Confirmed by Preoperative Genetic Testing.	Intern Med	57	841-844	2018
Yamasaki M et al.	Composite paraganglioma-ganglioneuroma concomitant with adrenal metastasis of medullary thyroid carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B: A case report.	Asian J Endosc Surg	10	66-69	2017
Uchino S et al.	Age- and Gender-Specific Risk of Thyroid Cancer in Patients With Familial Adenomatous Polyposis.	J Clin Endocrinol Metab	101	4611-4617	2016
Ohira T et al.	Fukushima Health Management Survey Group. Associations between Childhood Thyroid Cancer and External Radiation Dose after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident.	Epidemiology		Apr 6	2018
Takahashi H	Simulation of expected childhood and adolescent thyroid cancer cases in Japan using a cancer-progression model based on the National Cancer Registry: Application to the first-round thyroid examination of the Fukushima Health Management Survey.	Medicine (Baltimore)	96	e8631	2017

Shimura H et al.	Thyroid Examination Unit of the Radiation Medical Center for the Fukushima Health Management Survey Group. Findings of Thyroid Ultrasound Examination Within 3 Years After the Fukushima Nuclear Power Plant Accident: The Fukushima Health Management Survey.	J Clin Endocrinol Metab	103	861-869	2018
Midorikawa S et al.	Comparative Analysis of the Growth Pattern of Thyroid Cancer in Young Patients Screened by Ultrasonography in Japan After a Nuclear Accident: The Fukushima Health Management Survey.	JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.		Nov.16	2017
Iyama K et al.	Identification of Three Novel Fusion Oncogenes, SQSTM1/NTRK3, AFAP1L2/RET, and PPFIBP2/RET, in Thyroid Cancers of Young Patients in Fukushima.	Thyroid	27	811-818	2017
Ohira T et al.	Comparison of childhood thyroid cancer prevalence among 3 areas based on external radiation dose after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident: The Fukushima health management survey.	Medicine(Baltimore)	95	e4472	2016
Kou T et al.	Clinical sequencing using a next-generation sequencing-based multiplex gene assay in patients with advanced solid tumors.	Cancer Sci	108	1440-1446	2017
Naruse M et al.	Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan.	Endocr J	65	359-371	2018

Omi Y et al.	Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case.	Endocr J	65	245-252	2018
Horiuchi K et al.	Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.	World J Surg	42	1772-1778	2018
Hasumi H et al.	BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes.	Hum Mol Genet		May 14	2018
Igaki J et al.	A pediatric case of pheochromocytoma without apparent hypertension associated with von Hippel-Lindau disease.	Clin Pediatr Endocrinol	27	87-93	2018
Hasumi H et al.	Hereditary kidney cancer syndromes: Genetic disorders driven by alterations in metabolism and epigenome regulation.	Cancer Sci	109	581-586	2018
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症2型 .	最新医学	73	386-391	2018
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症ガイドラインの活用 .	最新医学	72	1044-1050	2017
櫻井晃洋	神経内分泌腫瘍の遺伝学的背景 .	医学のあゆみ	262	700-703	2017
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症の診療 .	日本内科学会雑誌	106	1941-1947	2017
櫻井晃洋	膵神経内分泌腫瘍と遺伝性疾患 .	胆と膵	38	1357-1362	2017