多発性内分泌腫瘍症の診療

櫻井 晃洋

Key words MEN1, MEN2, 遺伝性腫瘍, 遺伝学的検査, 遺伝カウンセリング

はじめに

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) は、内分泌臓器を中心とした複数の臓器に過形成、腺腫、癌を生じる常染色体優性遺伝性疾患である。罹患病変の組み合わせによって、臨床的に1型 (MEN1) と2型 (MEN2) に分けられる。両者には一部共通する病変はあるものの、本来は原因の異なる別個の疾患である。頻度はそれぞれ3~4万人に1人程度と推定されている。

内分泌疾患、特に機能異常症では、臨床症状が現れるのが内分泌臓器ではなく、かつ非特異的な症状が多いため、診断の入り口となる診療科は多岐にわたる。また、本症は複数の病変の診断によって臨床的に診断が確定するため、専門分化が進んだ現在の医療のなかでは、医療チーム内での情報共有が十分になされないと、個々の病変の診断から本症の診断の確定までに時間を要してしまうことになる。

また、治療においても、個々の散発性腫瘍とは異なる対応が必要になる場合があるが、稀少疾患であるが故に十分な認知がなされておらず、最適とは言えない治療が提供されている例も未だに少なくない。

さらに、本症は遺伝性腫瘍であるという側面から、本人及び血縁者に対する支援や遺伝学的検査の実施、遺伝情報の取り扱い等、担当医には基本的な臨床遺伝学的対応、また、必要な際には遺伝医療部門との連携が求められる。

1. MEN1

1) 臨床像

MEN1に伴う腫瘍性病変を表1にまとめる。MEN1で発生する腫瘍のうち、胸腺神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) は基本的に全例悪性であり、膵消化管NETも一部は悪性化する。それ以外の病変は良性である。臨床的に

札幌医科大学遺伝医学

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 5. Management of multiple endocrine neoplasia.

Akihiro Sakurai: Department of Medical Genetics, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成29年4月14日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

表1 MEN1に伴う病変

病変	浸透率(全患者に対する罹患者の比率)	発症年齢	臨床的な特徴
原発性副甲状腺機能亢進症	>95%	40歳以前	<ul style="list-style-type: none"> ・若年発症 ・多腺性 ・病理像は過形成
膵消化管NET 非機能性 ガストリノーマ インスリノーマ グルカゴノーマ ソマトスタチノーマ VIP産生腫瘍	60~70% 30~40% 30% 10% まれ まれ まれ	20~50歳	<ul style="list-style-type: none"> ・ガストリノーマは十二指腸に発生 ・インスリノーマの半数は成人前に発症 ・75%は腫瘍が多発
下垂体腺腫 非機能性 プロラクチノーマ GH産生腫瘍 ACTH産生腫瘍 TSH産生腫瘍	40~60% 15% 20% 5% まれ まれ	20~50歳	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床像から散発例との鑑別は困難
副腎皮質腫瘍	20~40%	青年期以降	<ul style="list-style-type: none"> ・ほとんどが非機能性
皮膚結合組織腫瘍	40~80%	思春期以降	<ul style="list-style-type: none"> ・脂肪腫, 顔面血管線維腫等
胸腺神経内分泌腫瘍	5%		<ul style="list-style-type: none"> ・10年生存率30%

NET : neuroendocrine tumor, VIP : vasoactive intestinal polypeptide, GH : growth hormone, ACTH : adrenocorticotrophic hormone, TSH : thyroid-stimulating hormone

は、機能性腫瘍による過剰なホルモン産生に伴う障害が問題となる。臨床症状は発症している病変の種類や機能性の有無によって異なるため多彩であり、同一家系内の患者同士でも発生する腫瘍に規則性はない。

診断の契機となる臨床所見には尿路結石、消化性潰瘍（以上副甲状腺機能亢進症）、低血糖（インスリノーマ）、無月経（下垂体腫瘍）が多いが、最近は検診等で、偶然高カルシウム血症を指摘される例が増えている。

2) 原因

第11番染色体長腕に位置する腫瘍抑制遺伝子 *MEN1* が原因遺伝子として知られている。*MEN1* 遺伝子は *menin* と呼ばれる蛋白をコードしており、その機能は未だ不明な部分が多いが、転写調節、ゲノム安定性、細胞分裂、細胞増殖に関わる多くの蛋白と相互に作用していることが知られている。腫瘍抑制遺伝子の機能喪

失による腫瘍発生機序は2-hit theoryとして知られており、2つのアレルの両方が障害されることが発症の起点となる。*MEN1* 患者では、出生時から全ての細胞において1つのアレルに *MEN1* の変異が認められるが、腫瘍細胞では、もう一方のアレルに存在する *MEN1* 遺伝子にも後天的に変異や欠失を生じ、結果として機能する *menin* 蛋白を喪失している。

3) 診断

表2に示すように、*MEN1* の診断は、複数病変の存在、1病変と家族歴、1病変と遺伝子変異、のいずれかを満たすことで確定する¹⁾。家族例の90%、散発例（家系内に他に罹患者がいない場合）の50%で *MEN1* の病変性変異を認める。変異陽性率が100%ではないため、変異陰性でも *MEN1* を否定する根拠にはならない。患者の90%には *MEN1* の家族歴があるので、家族歴の綿密な聴取が極めて重要である。

表2 MENの診断基準（文献1より）

A MEN1
<p>以下のうちいずれかを満たすものをMEN1と診断する。</p> <p>①原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管神経内分泌腫瘍，下垂体腺腫のうち2つ以上を有する。</p> <p>②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。</p> <p>③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。</p> <p>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「未発症MEN1変異保有者（キャリア）」とよぶ。</p>
B MEN2
<p>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。</p> <p>①甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) 以下を満たすものをFMTCと診断する。</p> <p>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。</p> <p>（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。）</p> <p>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「未発症RET変異保有者（キャリア）」とよぶ。</p> <p>FMTC：familial medullary thyroid hormone</p>

表3 MEN1 遺伝学的検査を考慮すべき症例

・MEN1の診断基準①を満たす症例
・多腺性副甲状腺機能亢進症
・若年性の副甲状腺機能亢進症
・家族性副甲状腺機能亢進症
・多発性膵神経内分泌腫瘍
・再発性膵神経内分泌腫瘍
・全てのガストリノーマ
・若年性のインスリノーマ

MEN1の各病変は異なる時期に発症し，また，個々の病変に伴う初発症状は非特異的であるため，単一の関連病変が診断されても，最終的にMEN1の診断に至るまでに長期間を要している患者が多い。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。表3に示すような例では，診断確定のための遺伝学的検査が推奨される。MEN1遺伝学的検査は保険収載されておらず，検査費用は通常患者の自己負担となる。国内ではいくつかの民間検査会社がおおむね7～8万円程度で受託

している。また，一部の医療機関では先進医療として本検査を実施している。

4) 個々の病変の治療

治療は手術が主体であるが，散発例とは異なる対応をする場合がある^{1,2)}。

(1) 原発性副甲状腺機能亢進症

未治療で経過した場合，20歳代で約50%，40歳代でほぼ全例が副甲状腺機能亢進症を発症する。散発例に比べて軽症であることが多く，日本人患者では全体の18%は血中PTH（parathyroid hormone）濃度と補正カルシウム濃度のいずれかが基準範囲内にとどまるため，見逃されている患者も少なくないと推測される。一方，骨密度低下は散発例よりも高度であり，30歳代で33～44%の患者がー2SD以上の骨密度低下を呈する。

手術適応は散発例と同様である。術式は，我が国では副甲状腺を全腺摘出して一部を前腕筋層内に自家移植する方法が選択されることが多い。

(2) 膵消化管NET

発症している患者の75%は，既に診断時に腫

瘍が多発している。20歳以前に発症することはほとんどなく、30～50歳に発症のピークがあるが、インスリノーマは例外で、25%は成人前に診断されている。非機能性腫瘍では、腫瘍径が2 cmを超えると肝転移リスクが上昇する。膵消化管NETの6～10%はMEN1によるとされる。

機能性腫瘍は全て手術適応であるが、術後のQOL (quality of life) を保つため、膵全摘術は極力回避する。腫瘍が多発していることが多く、個々の腫瘍で機能が異なるため、ホルモンを過剰に分泌している腫瘍の同定が重要であり、この目的で選択的動脈内刺激薬注入法と呼ばれるカテーテル検査が行われる。ガストリノーマは大部分が十二指腸粘膜下に発生するため、術式として膵頭十二指腸切除術が行われることが多いが、症状が軽度で腫瘍が同定できない場合、プロトンポンプ阻害薬等で臨床症状の緩和のみを行う場合もある。非機能性腫瘍に関しては、多発性であることや再発性であることを考慮し、1 cm未満の腫瘍は経過観察が推奨される。2 cmを超えるものや増大速度が速いものは手術適応である。径1～2 cmの腫瘍の手術適応については症例毎に検討される。遠隔転移等切除不能例に対しては抗腫瘍薬が用いられ、分子標的薬であるエベロリムス及びスニチニブ、ストレプトゾシンが保険収載されている。ガストリン産生腫瘍とVIP (vasoactive intestinal polypeptide) 産生腫瘍に対してはホルモン産生抑制を目的としたオクトレオチド徐放性製剤が、また、インスリノーマによる低血糖に対してはジアゾキシドが用いられる。

(3) 下垂体腫瘍

臨床像は散発例との違いに乏しく、臨床像からの鑑別は難しい。平均診断時年齢は35～40歳である。下垂体腫瘍患者全体のうち、MEN1患者は1%程度である。

治療方針は基本的に散発例と同様で、プロラクチノーマに対する治療はカベルゴリン等のドパミン作動薬が第一選択である。GH (growth

hormone) 産生腫瘍に対しては、外科治療を第一選択とし、非完治例にはオクトレオチドやランレオチド、ペグビソマントの投与、放射線照射が行われる。臨床症状のない非機能性のミクロアデノーマに対しては経過観察が推奨される。

(4) その他の随伴病変

胸腺NETは悪性度が高く、診断が確定次第、胸腺全摘術を行う。副甲状腺の手術時に予防的に胸腺の摘出を行う場合もある。副腎皮質腫瘍は大部分が非機能性であり、多くは経過観察のみで手術を要する大きさに増大することは少ない。

5) 経過観察

遺伝学的検査によって未発症MEN1 変異保有者と診断された者に対しては、病変の早期発見を目的とした定期検査が推奨される。また、手術後も再発の可能性を念頭に置き、基本的には生涯にわたる経過観察を要する。基本的には、ホルモン測定は年1回、画像検査は既に発症している、もしくは術後の場合には年1回、未発症の臓器に対しては2～5年毎に行う。

2. MEN2

1) 臨床像

MEN2に伴う腫瘍性病変を表4にまとめる。歴史的に臨床像と家族歴に基づいてMEN2A、MEN2B、家族性甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) という病型分類がなされてきたが、最近になってFMTCはMEN2Aの一亜型として位置付けられるようになった。FMTCは家系内で甲状腺髄様癌患者のみを認めるものであるが、MEN2Aの他の病変の浸透率が100%ではないため、厳密にMEN2AとFMTCの区別はできない。MEN2全体の95%を占めるMEN2Aは甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を主病変とし、低頻度ながら原発性副甲状腺機能亢進症も合併する。RETの変異の位置により

表4 MEN2に伴う病変

	MEN2A	MEN2B	FMTCT
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%	80%	0%
原発性副甲状腺機能亢進症	10%	0%	0%
粘膜神経腫（眼瞼，舌，口唇）	0%	100%	0%
Marfan様体型	0%	80%	0%

注：最新の病型分類ではFMTCTはMEN2Aの亜型とされている³⁾。

Hirschsprung病を合併する場合もある。MEN2Bは眼瞼，舌，口唇に発生する神経粘膜腫が特徴的で，思春期以降目立ってくる。病型を問わず，腸管蠕動運動の低下により頑固な便秘を呈する例が多い。

2) 原因

第10番染色体長腕に位置する癌遺伝子RETが唯一の原因遺伝子として知られている。RETはRET蛋白をコードしている。RETはチロシンキナーゼドメインを有する細胞膜受容体蛋白で，増殖因子であるグリア細胞株由来神経栄養因子GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) ファミリーがリガンドとして結合することにより2量体を形成し，下流のシグナル伝達経路を活性化する。MEN2患者ではほぼ全例でRETのミスセンス変異が認められ，これにより産生される変異蛋白はリガンドの刺激がない状態でもシグナル伝達系を活性化するようになり，過剰な細胞増殖を誘発する。変異の位置と臨床像には強い相関があり，米国甲状腺学会が変異コドンに基づくリスク分類を提唱しており，広く用いられている³⁾。

3) 診断

表2に示すように，MEN1の場合と同様，臨床像，家族歴，遺伝子変異に基づいて診断がな

される¹⁾。遺伝学的検査の実施は，本人の診断確定のみでなく，リスクのある血縁者を早期に拾い上げるためにも重要である。特に，甲状腺髄様癌患者のうち，約30%は発症の背景にMEN2を有しており，全ての甲状腺髄様癌患者に対してMEN2の有無を確認するためにRETの遺伝学的検査を行うべきである。甲状腺髄様癌を発症した患者に対するRETの遺伝学的検査は保険収載されている（3,880点）。褐色細胞腫のみを発症している患者や，変異が同定された患者の血縁者を対象とした発症前診断は保険適用とはならない。

4) 個々の病変の治療^{1,3)}

(1) 甲状腺髄様癌

MEN2のほとんどの症例では，成人前に甲状腺傍濾胞細胞の過形成や微小癌を発症しているが，臨床症状に乏しいため，家系内の発端者における診断時年齢の中央値は40歳代である。診断の契機は頸部腫瘤の自覚もしくは健診等での指摘が多い。時に，高CEA (carcinoembryonic antigen) 血症の精査の過程で診断に至ることもある。発症早期に所属リンパ節転移を来すことが多いため，発端者の約40%は術後の血中カルシトニンの再上昇を認め，約20～30%には臨床再発を認める。甲状腺髄様癌の10年生存率は90%以上で癌としては生命予後に与える影響

は比較的小さく、早期に診断され、血中カルシトニンの正常化が達成できた症例の再発率は極めて低い。

治療は甲状腺全摘術の絶対適応である。術前に褐色細胞腫を否定しておく必要がある。RET変異保有者に対しては、腫瘍が画像で確認できず、基礎カルシトニンレベルが正常でも、カルシウム静注によるカルシトニン誘発刺激試験によってカルシトニンの上昇が認められた時点で手術を行う。米国甲状腺学会のガイドラインで推奨されているような、変異陽性小児に対する発症前予防的甲状腺全摘術は我が国では行われていない。周辺リンパ節郭清の範囲については未だ議論があるが、予防的郭清には消極的な意見が多い。手術時に、血中カルシトニン値が300 pg/mlを超える例あるいは腫瘍径が10 mmを超える例では、術後カルシトニン値の正常化は50%にとどまる。手術不能例に対しては、分子標的薬のバンデタニブやレンバチニブが承認されているが、カルシトニン値の倍加時間が2年以上の例では生命予後に与える影響は小さいとされており、単にカルシトニン値が正常化しないという理由で追加治療を行うのは適切ではない。

(2) 褐色細胞腫

臨床症状は散発例と同様で、持続型もしくは発作型の高血圧の精査の過程で見つかることが多いが、健診等での腹部画像検査の際に偶然発見される例も増えている。また、甲状腺髄様癌の方が先に診断され、スクリーニングの過程で発見されることも多い。

約40%は診断時に両側性に発症しており、20%は異時性に反対側に発生する。散発例や他の遺伝性褐色細胞腫とは異なり、遠隔転移や異所性発生はほとんど見られないが、腫瘍からの急激なカテコラミン分泌（カテコラミンクリーゼ）による致命的発作を起こし得る。このため、家族歴でしばしば突然死が認められ、これが本症を疑う契機になることもある。早期発見のも

とに適切な治療が提供されれば生命予後への影響は小さい。

基本的には診断が確定すれば手術適応となる。甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の両方を発症しているときは褐色細胞腫の手術を先に行う。両側発症例で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ため、皮質機能温存手術を行っている施設もある。

(3) 原発性副甲状腺機能亢進症

発症した場合も比較的軽症にとどまる例が多く、単腺の腫大であることがほとんどである。外科手術を行う場合もMEN1とは異なり、腫大腺のみを摘出し、正常腺の予防的な摘出は行わない。また甲状腺全摘術の際に予防的に副甲状腺の摘出を行うことも奨励されない。

(4) その他の病変

MEN2Bでは粘膜神経腫が必発であり、顔面に多発し、眼瞼や口唇の形態に影響するため、整容上の問題が大きく、患者の心理的負担となる。必要に応じて、形成外科的な治療が行われる。

5) 経過観察

MEN1の場合と同様、遺伝学的検査によって未発症RET変異保有者と診断された者に対しては、病変の早期発見を目的とした定期検査が推奨される。変異保有の成人はほとんどの例で甲状腺髄様癌を発症しているので、これは主に小児に対する対応となる。我が国では、基本的に予防的甲状腺全摘術は行われていないので、変異が同定された未発症者には、カルシトニン誘発刺激試験と甲状腺超音波検査を年1回行う。術後の患者に対しては、半年毎に血中カルシトニン濃度をモニターする。

褐色細胞腫を想定した未発症者に対する定期検査（カテコラミン定量、画像検査）は、RET変異の位置により11～16歳から開始する。

3. 遺伝医療

日本医学会が2011年に公表した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」では、既に発症している患者の診断を確定する目的で実施する遺伝学的検査については、原則として主治医が検査の説明や同意の取得を行うべきと記載されている (<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>)。患者が遺伝について不安を感じていたり、さらに情報を求めたりする場合に適切に対応できるよう、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる遺伝医療を提供できる院内外の部門と連携体制を構築しておくことも必要である。こうした遺伝医療部門は、全国遺伝子医療部門連絡会議のホームページでそのリストを参照できる (<http://www.idenshiiryoubumon.org/>)。

また、患者がMEN1もしくはMEN2と診断され、それぞれ原因遺伝子であるMEN1またはRETに病原性変異が同定された場合は、患者の同胞及び子どもも同じ変異を有している可能性がある。子どもの場合は50%の確率で変異遺伝子を受け継いでいる。たとえ無症状であっても、無症候性の罹患者あるいは未発症変異保有者である可能性を考え、発症前遺伝学的検査を行って変異保有者を同定することは、当事者の将来的

な腫瘍発症に対して早期発見、早期治療を可能にすることから有用性が高い。早い例では、MEN1で10歳前後、MEN2で幼児期の発症があるため、時期を逸することなく、発症前診断を行うことが推奨される³⁾。こうした発症前遺伝学的検査については、前述のガイドラインでは、主治医ではなく、遺伝の専門家による遺伝カウンセリングを行った後に実施すべきとしている。

遺伝性疾患と診断された患者に対して子どものリスクを説明し、子どもの発症前診断につなげるのは、患者本人や配偶者、その他の家族の心理的負担を考えれば必ずしも安易に行えるものではない。実際、血縁者、特に子どもの発症前診断が親にとって大きな心理ストレスとなることが報告されている⁴⁾。一方で、親の躊躇によって子どものリスクを知る機会を遅らせて、結果として、子どもに不利益が生じることも避けなければならない。血縁者の発症前診断に関しては、適切に遺伝医療部門等臨床遺伝の専門家に紹介することも主治医の重要な責務の1つである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 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。金原出版，東京，2013，1-155。
- 2) Thakker RV, et al : Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97 : 2990-3011, 2012.
- 3) Wells SA Jr, et al : Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 25 : 567-610, 2015.
- 4) Rodrigues KC, et al : Assessment of depression, anxiety, quality of life, and coping in long-standing multiple endocrine neoplasia type 2 patients. Thyroid 27 : 693-706, 2017.