

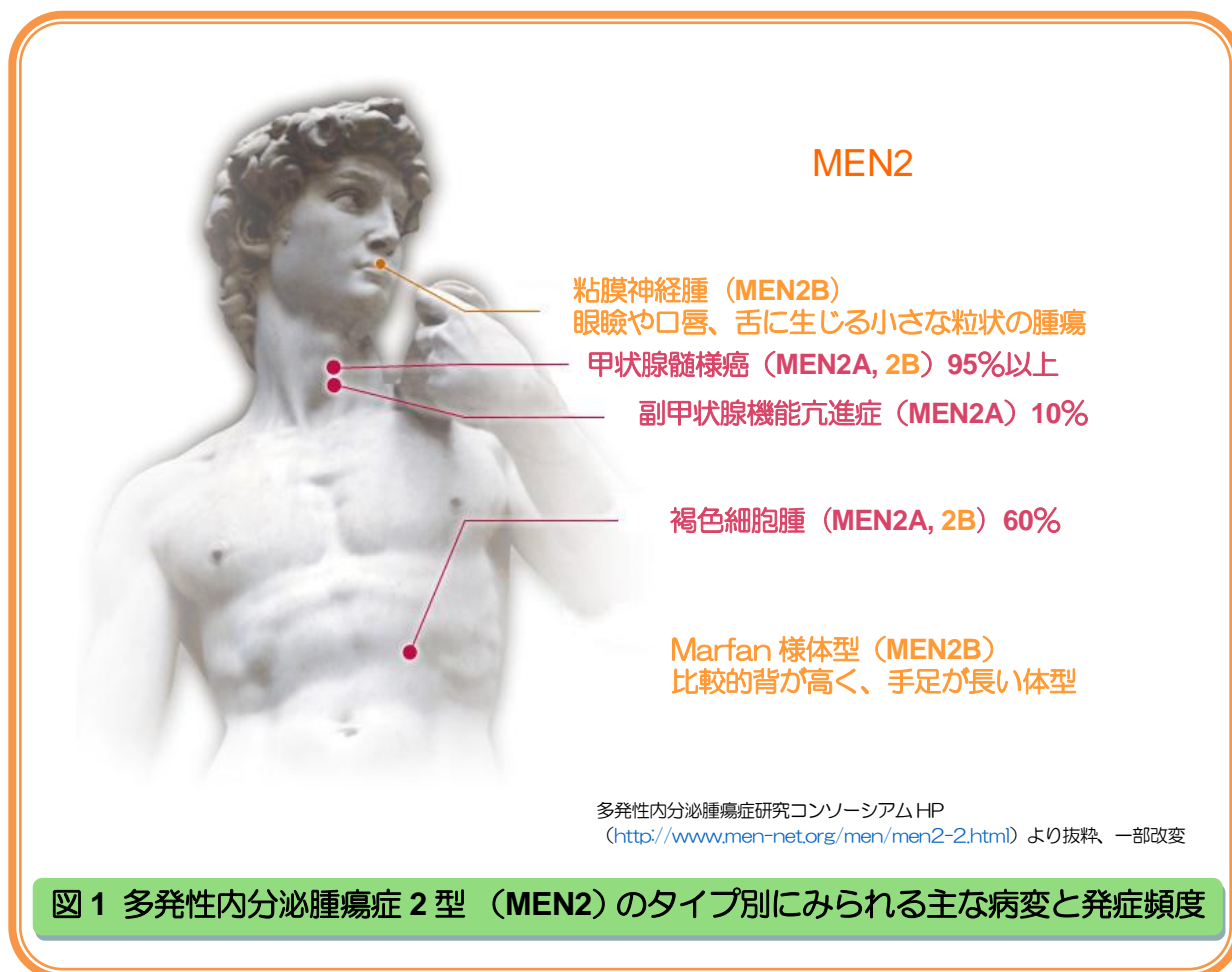
多発性内分泌腫瘍症 2 型と *RET* 遺伝子

I. 臨床病変

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2) 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。

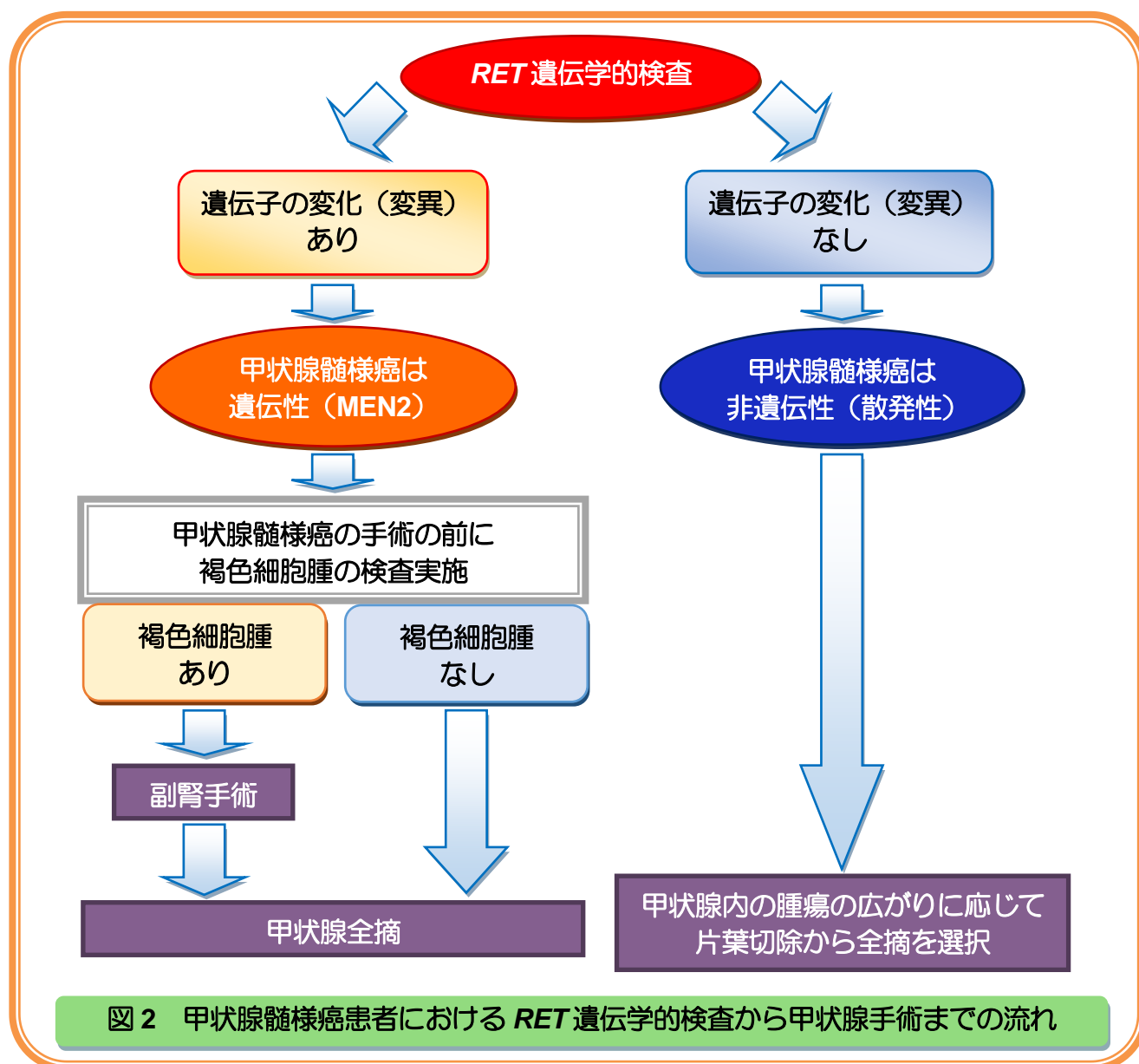
IV. 診断後

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。



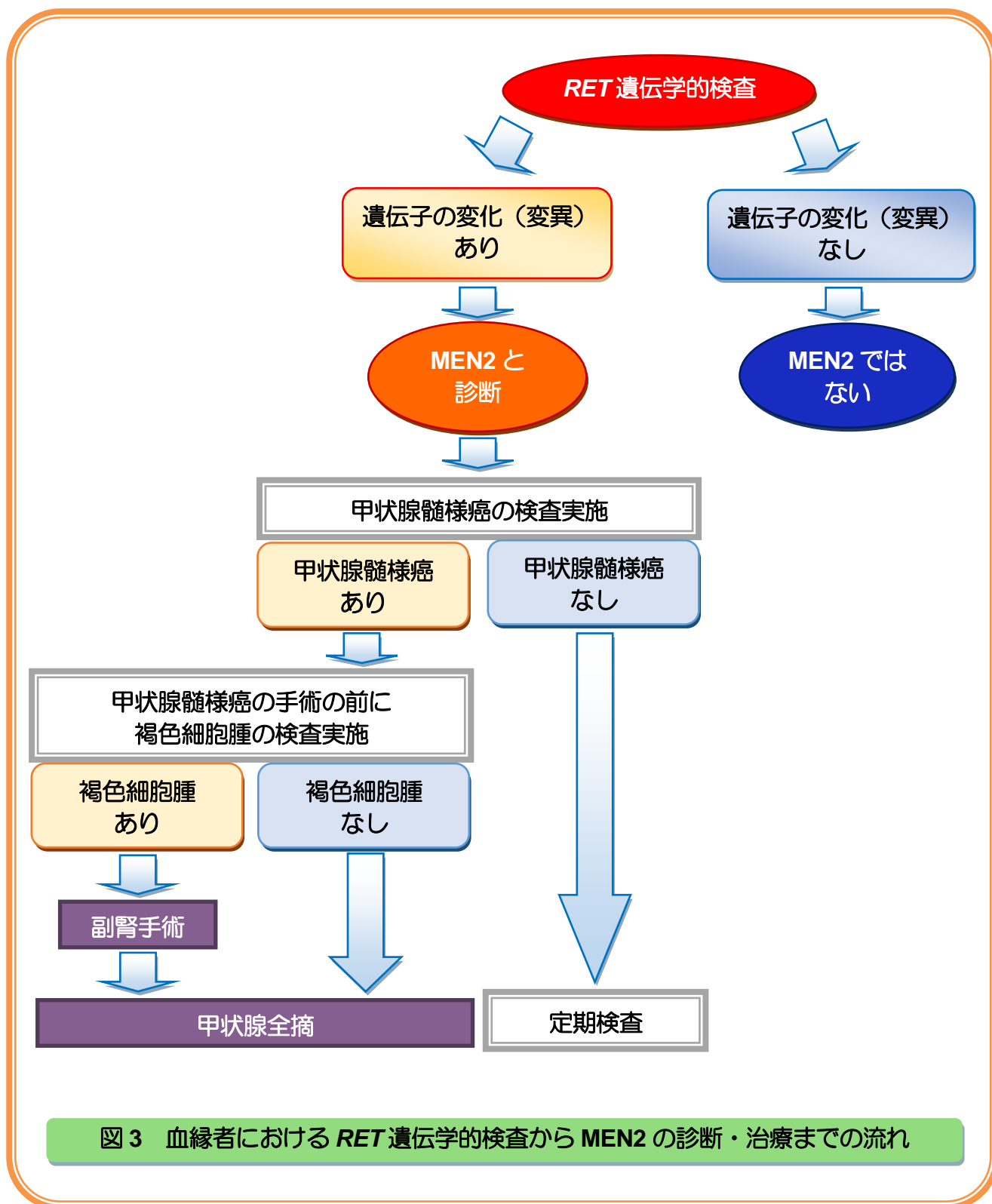


図3 血縁者における RET 遺伝学的検査から MEN2 の診断・治療までの流れ

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・管理が必要なこと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