

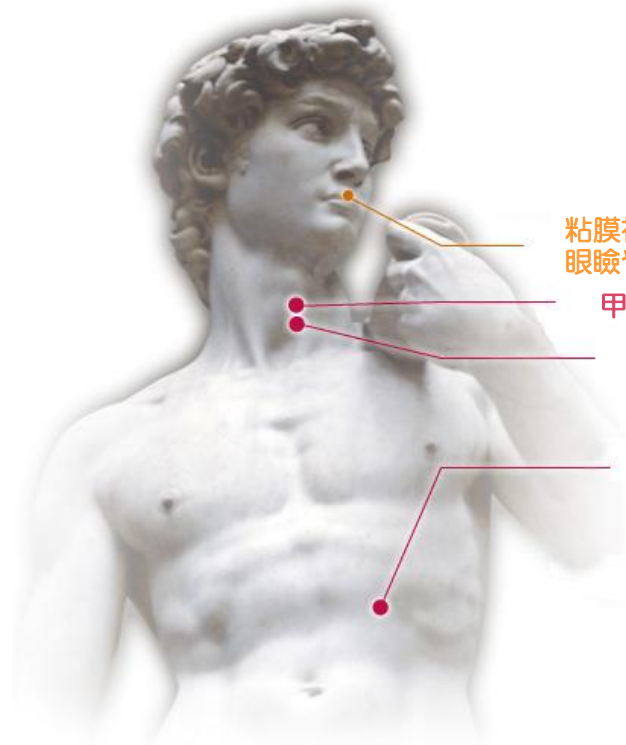
## ご家族の方

## 血縁者における RET 遺伝学的検査について

## 1. 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) とは

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (Multiple Endocrine Neoplasia type 2 : MEN2) とは、<sup>エムイーエヌ</sup>甲状腺、副腎、副甲状腺などに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病気と発症頻度を示しています。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。

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)。患者さんのお子さんに 50% の確率で同じ体質が受け継がれます。血縁者全員へ遺伝するというわけではありません。



## MEN2

## 粘膜神経腫 (MEN2B)

眼瞼や口唇、舌に生じる小さな粒状の腫瘍

甲状腺髄様がん (MEN2A, 2B) 95%以上

副甲状腺機能亢進症 (MEN2A) 10%

副腎褐色細胞腫 (MEN2A, 2B) 60%

## マルファン様体型 (MEN2B)

比較的背が高く、手足が長い体型

多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムHP  
(<http://www.men-net.org/men/men2-2.html>) より抜粋、一部改変

図 1 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) のタイプ別にみられる主な病変と発症頻度

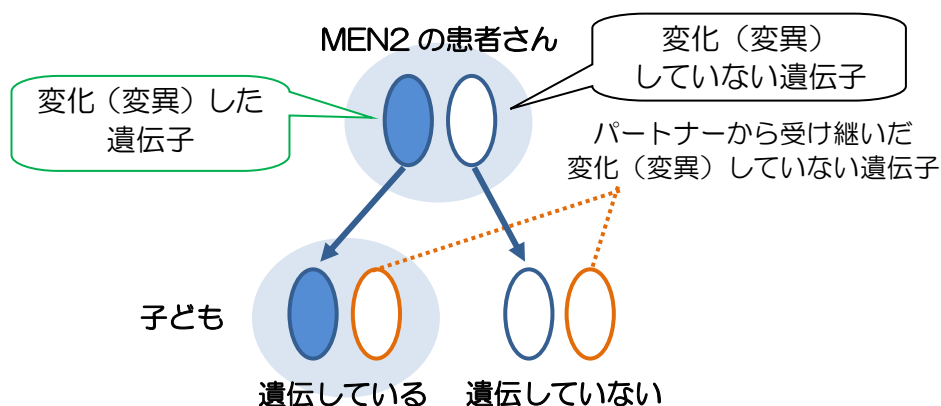


図 2 多発性内分泌腫瘍症 2 型（MEN2）の遺伝

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で 50%になります。この確率は性別に関係ありません。

## 2. RET 遺伝学的検査の目的

RET 遺伝学的検査とは、あなたが MEN2 の体質を受け継いでいるかどうかを調べる検査です。この検査では、血液から得られた DNA を用いて RET 遺伝子の変化（変異）があるかどうかを調べます。得られた検査結果により遺伝しているとされた場合、MEN2 に関する病気の早期発見・早期治療、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

すでにあなたの血縁者が RET 遺伝学的検査を受けて MEN2 と診断されています。MEN2 と診断されている方のお子さんは、50%の確率で MEN2 の体質を受け継いでいる可能性があります。RET 遺伝学的検査によりあなたが MEN2 の体質を遺伝しているかどうか分かり、病気の早期発見・早期治療に役立てられると考えています。また、あなたの RET 遺伝子の変化（変異）の有無がわかると、あなたのお子さんなど血縁者の方が 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。

## 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 を取り出します。あなたのご家系における RET 遺伝子の変化（変異）の位置がわかっていますので、RET 遺伝子の変化（変異）があった部分だけを 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読みます。

## 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 遺伝学的検査の結果は、MEN2 と診断された血縁者の方と同じ遺伝子の変化（変異）があなただけにあった場合、遺伝していますので、MEN2 と診断されます。一方、MEN2 と診断された血縁者の方と同じ遺伝子の変化（変異）があなただけになかった場合、遺伝していないことがわかります。図 3 に検査結果の一例を示しています。

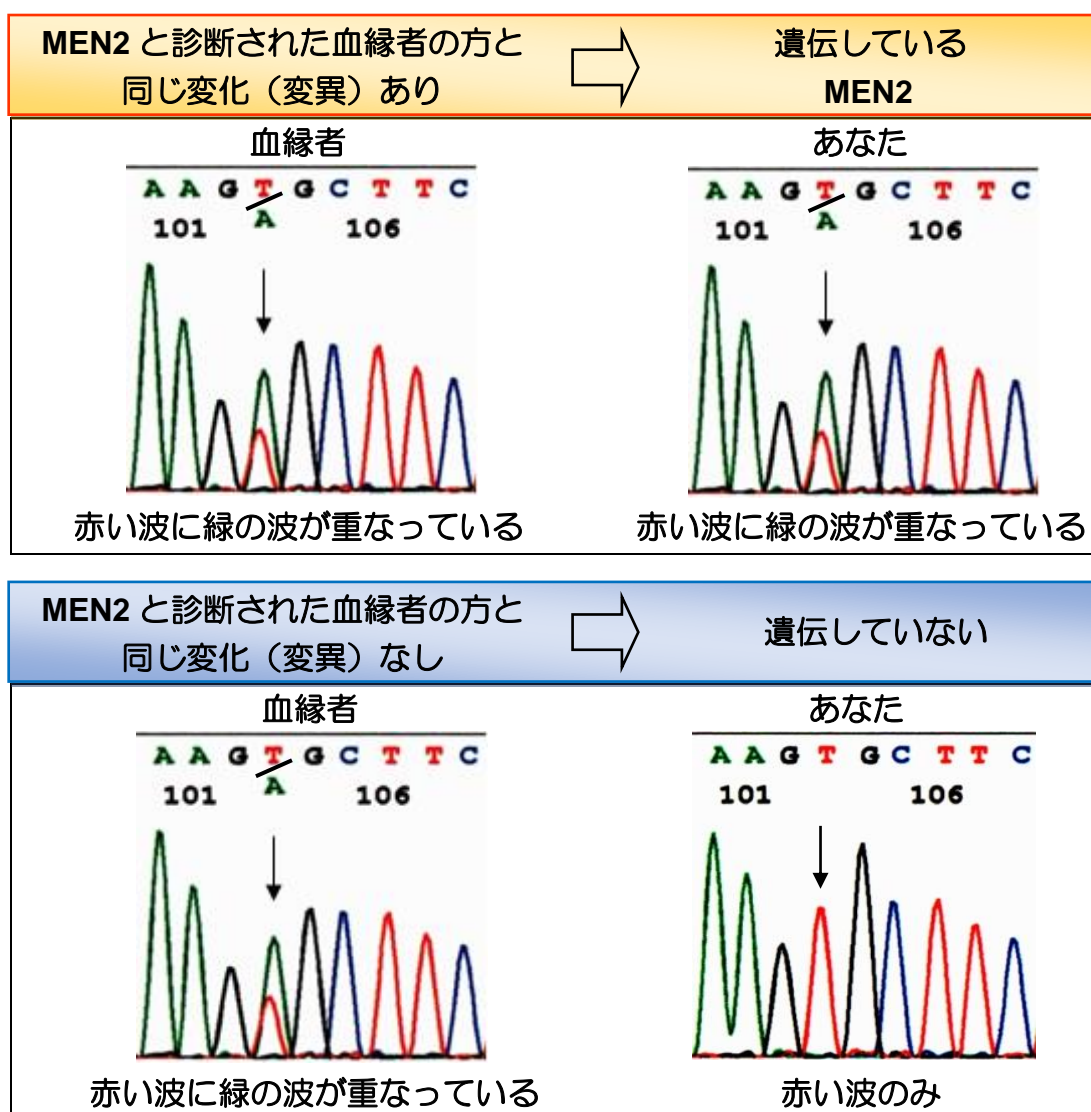


図 3 RET 遺伝学的検査結果の例

## 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、あなたの血縁者の方はここに示した位置のどこかに遺伝子の変化（変異）を生じていることがすでにわかっています。RET 遺伝学的検査により血縁者の方と同じ変化が見つければ、遺伝していると判断します。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）<br>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）

あなたは、MEN2 の体質を受け継いでおり、MEN2 と診断されます。

### 1) 甲状腺髄様がんについて

甲状腺髄様がんの主な症状は、初期は無症状であり、腫瘍が大きくなると首のしこりや腫れ、声がれ、喉の違和感、飲み込みにくさ、息苦しさなどの症状があらわれます。MEN2 と診断された時点から血液検査（血清カルシトニンや CEA の測定など）、頸部超音波検査などを開始します。経過観察を行う場合、基本的に年 1 回の定期検査（カルシトニン誘発刺激

試験、頸部超音波検査など）を行います。カルシトニン誘発刺激試験は、小さな髄様がんまたは C 細胞過形成（髄様がんになる前の状態）の存在を推定できる検査です。また、海外では小児に対して予防的甲状腺全摘（髄様がんになる前に甲状腺をすべて切除すること）が実施されていますが、日本では術後合併症の可能性、倫理的問題、医療費が自費となることなどにより、あまり行われていないのが現状です。

甲状腺髄様がんと診断された場合、手術の術式は甲状腺全摘（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・尿路結石による疼痛、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と、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）

あなたは、MEN2 ではありません。したがって、あなたのお子さんが病気を受け継ぐ可能性はありません。

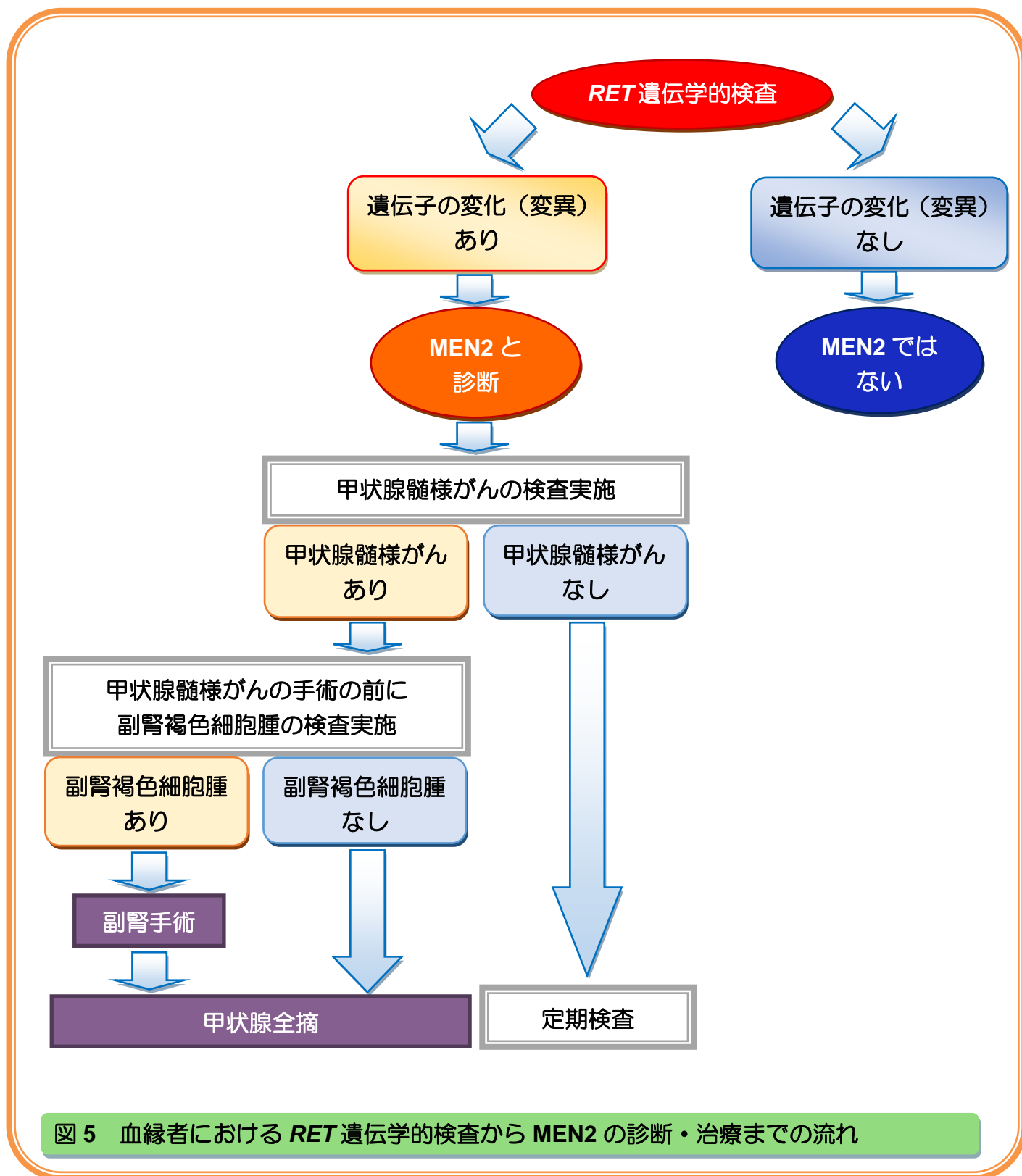


図 5 血縁者における RET 遺伝学的検査から MEN2 の診断・治療までの流れ

## 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、甲状腺髄様がんなどの早期発見・早期治療、定期検査などに役立てられるという意義があります。また、遺伝子の変化 (変異) を持っていないことがわかれば、あなたやあなたのお子さんが MEN2 になる心配はなくなります。

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ご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

この検査は、全額自己負担 (自費診療) となります。自費診療の費用に関しては、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

## 血縁者における 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。

- MEN2 について
- RET 遺伝学的検査はあなたが MEN2 の体質を受け継いでいるかどうかを調べる検査です。
- MEN2 と診断されている方の血縁者は、50%の確率で MEN2 の体質を受け継いでいる可能性があります。
- 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。
- 本検査は血液中の DNA から血縁者の方と同じ遺伝子の変化（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、MEN2 と診断されます。
- 本検査の結果、遺伝子の変化（変異）があった場合の治療や検査などについて
- 本検査で遺伝子の変化（変異）がなかった場合、MEN2 ではありません。お子さんが病気を受け継ぐ可能性はありません。
- 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 遺伝学的検査は自費診療です。費用は全額自己負担です。
- 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