

MEN1はどんな病気ですか？

- ・多発性内分泌腫瘍症 1 型（Multiple Endocrine Neoplasia type 1）の略です。
- ・ *MEN1* 遺伝子の変化を原因とする遺伝性の疾患です。
- ・ 内分泌臓器（ホルモンを作る臓器）が病気になります。
- ・ なかでも副甲状腺、膵臓、脳下垂体に腫瘍ができやすく、その他に胸腺・副腎・皮膚などにも腫瘍ができやすいことが分かっています。
- ・ 尿路結石、消化性潰瘍、骨粗鬆症からMEN1と診断される場合もあります。



MEN1では何歳くらいまでにどんな病気になりますか？

MEN1で多い病気は下の3つです。

副甲状腺機能亢進症

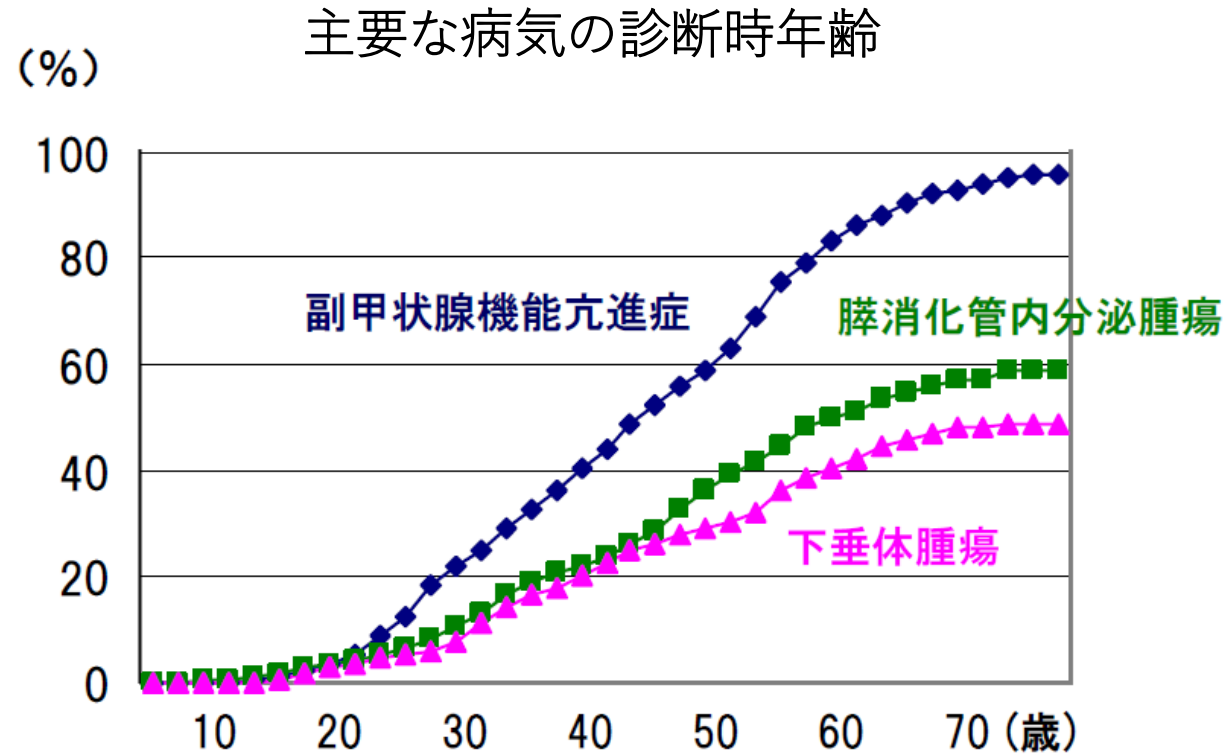
- ・ほとんどの方が発症します。
- ・40歳くらいまでの発症が多いです。

膵消化管神経内分泌腫瘍

- ・60～70%の方が発症します。
- ・20～50歳での発症が多いです。
- ・主な腫瘍：ガストリノーマ、インスリノーマなど

下垂体腫瘍

- ・40～60%の方が発症します。
- ・20～50歳での発症が多いです。
- ・主な腫瘍：プロラクチノーマ、成長ホルモン産生腫瘍など



MEN1ではどんな症状がありますか？

疾患	身体の中で起きているホルモンの変化	引き起こされる症状や疾患
副甲状腺機能亢進症	副甲状腺ホルモン上昇とカルシウム上昇	骨粗鬆症や骨折、腎・尿路結石、膵炎抑うつなど
膵・消化管神経内分泌腫瘍		
ガストリノーマ	ガストリン上昇（胃酸分泌亢進）	腹痛、胸焼け、難治性潰瘍、逆流性食道炎、下痢など
インスリノーマ	インスリン上昇（血糖低下）	低血糖症状(めまい、空腹感、手足の震え)
グルカゴノーマ	グルカゴン上昇（血糖上昇）	糖尿病、貧血、体重減少、皮膚の症状など
下垂体腫瘍		
プロラクチノーマ	プロラクチン上昇	女性では乳汁分泌、無月経、不妊 男性では性欲低下
成長ホルモン産生腫瘍	成長ホルモン上昇	巨人症、末端肥大症



骨折



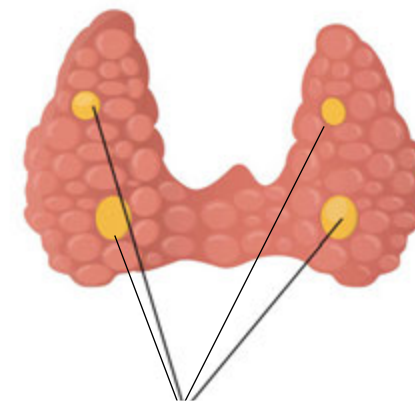
腹痛



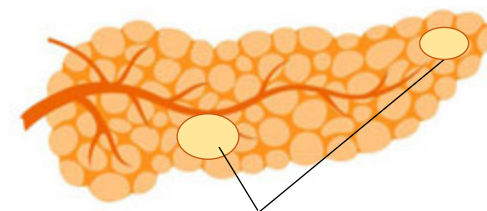
末端肥大

MEN1ではどんな検査が必要ですか？

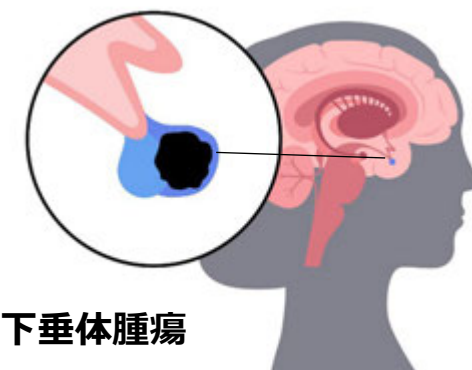
主な病気と検査の種類	検査の内容
副甲状腺機能亢進症	
血液検査	インタクトPTH（副甲状腺ホルモン）、カルシウム、リン
尿検査	カルシウム
画像検査	超音波検査、CT検査、 ^{99m} Tc-MIBI シンチグラフィー
膵・消化管神経内分泌腫瘍	
血液検査	血糖、膵内分泌ホルモン （インスリン、ガストリン、膵グルカゴンなど）
画像検査	CT検査、MRI検査、超音波内視鏡検査(EUS)
下垂体腫瘍	
血液検査	プロラクチン、IGF-1、ACTH
画像検査	MRI検査



副甲状腺腫瘍
(甲状腺裏面に存在)



膵神経内分泌腫瘍



下垂体腫瘍

副甲状腺機能亢進症の治療は？

腫瘍化している副甲状腺を手術で取り除きます。副甲状腺4腺すべてが病気になりやすい特徴がありますので、手術の方法は2通りあります。

- ①副甲状腺を4腺すべて摘出し、そのうち最も正常に近い腺の一部分を細かく刻んで前腕に植える手術（全摘自家移植術）
- ②3腺あるいは3腺半を摘出して残りの1腺あるいは半腺をくびに残す手術（亜全摘術）

どちらの方法をとるかは病状や手術を担当する医師により異なります。

膵消化管神経内分泌腫瘍の治療は？

ガストリノーマ（胃酸過多となり、消化性潰瘍を起こしやすいです。）

- ・ お薬：プロトンポンプ阻害薬（胃酸分泌を抑える）
- ・ 手術：腫瘍が大きくなってきたら手術を検討します。

インスリノーマ（低血糖という生命に危険を及ぼし得る症状が出てしまいます。）

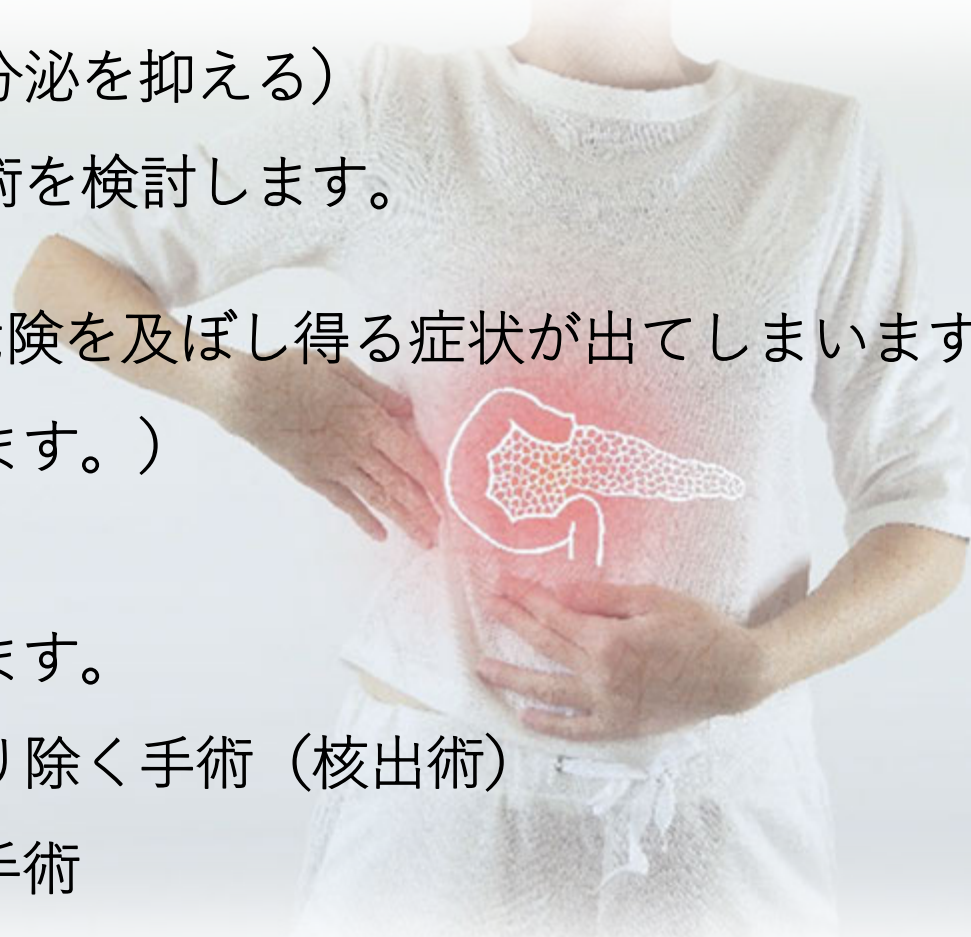
グルカゴノーマ（高血糖による症状が出ます。）

- ・ 基本的に手術をします。

腫瘍の数や位置により手術法が違います。

①腫瘍だけをくりぬくようにして取り除く手術（核出術）

②膵臓の一部分～大部分を切除する手術



下垂体腫瘍の治療は？

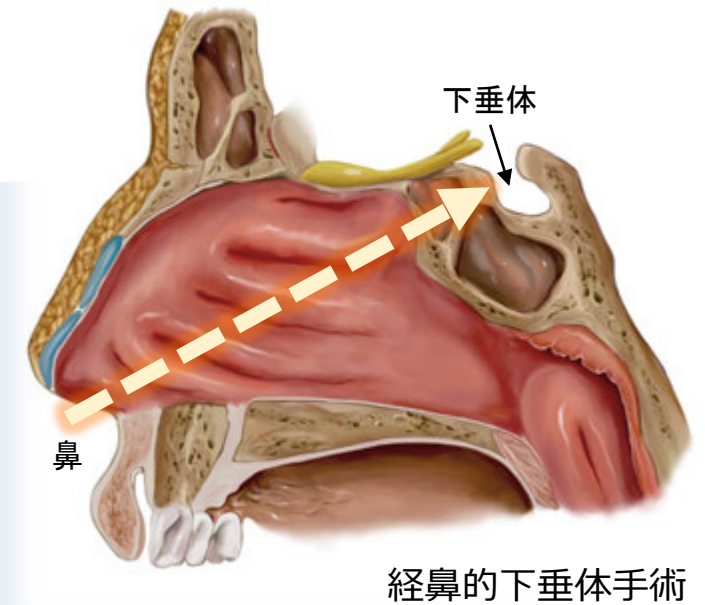
プロラクチノーマ

プロラクチン分泌過剰による症状がある場合や腫瘍が大きい場合には治療が必要です。第一選択はお薬による治療です。

お薬：カベルゴリンなどのドーパミン作動薬

（プロラクチンの合成を抑え、腫瘍を小さくするのに有効）

手術：薬の効果が得られにくい、あるいは副作用などで薬を続けられない場合は手術をします。



成長ホルモン産生腫瘍

成長ホルモンの過剰は身体にさまざまな悪影響をおよぼすので、積極的な治療が必要です。

手術：通常は手術を行います。

他の治療：手術で腫瘍を完全に取り除けなかった場合は、注射や内服による治療、放射線治療などがあります。

MEN2はどんな病気ですか？

- 多発性内分泌腫瘍症2型
(Multiple Endocrine Neoplasia type 2) の略です。
- *RET*遺伝子の変化を原因とする遺伝性の疾患です。
- 内分泌臓器（ホルモンを作る臓器）が病気になります。
- なかでも甲状腺、副腎、副甲状腺に腫瘍が
できやすいことが知られています。



MEN2の各タイプではどのような病気があらわれますか？

- MEN2A・MEN2B・FMTCという3つのタイプがあります。
- MEN2Aが最もよく見られるタイプです。
- *RET*遺伝子の型によってどのタイプか分かります。
- 甲状腺髄様癌はどのタイプでもほぼ100%の方が発症します。
- 副腎の褐色細胞腫はMEN2Aでは60%、MEN2Bでは80%ほどの方が発症します。
- FMTCは家族性甲状腺髄様癌（familial medullary thyroid carcinoma）の頭文字をとったもので、甲状腺髄様癌のみが発生するタイプです。

MEN2の病気のタイプとそれに伴う病変

	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%	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FMTCはMEN2Aの亜型とされている³⁾。

RET遺伝子の型と病気のタイプとは？



RET遺伝子の変化が起きている場所により、病気のタイプがある程度わかっています。右の表で、例えば、コドン634だとMEN2Aのタイプ、コドン918だとMEN2Bのタイプということになります。

遺伝子の変化の位置は「コドン」で表します。これ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（コドン番号）がつけられているのです。変化が起こった遺伝子を「バリエント」といい、変化が起こった場所とあわせ「コドン634バリエント」とよぶことがあります。

※右の表以外の位置に、変化が見つかることもあります。

遺伝子変化の位置 コドン	病気のタイプ	
	MEN2A/FMTC	MEN2B
609	●	
611	●	
618	●	
620	●	
634	●	
768	●	
804	●	
891	●	
918		●

●はFMTCに多く見られる変化

RET遺伝子の型と病気のタイプ

MEN2は何歳くらいまでにどれくらいの割合で病気があらわれますか？

右下の図はRETコドン634バリエーションの患者さんにおいて疾病の発生する割合を年齢別にみたものです。コドン634バリエーションは日本人MEN2患者さんの約半分に見られるバリエーションです。

甲状腺髄様癌

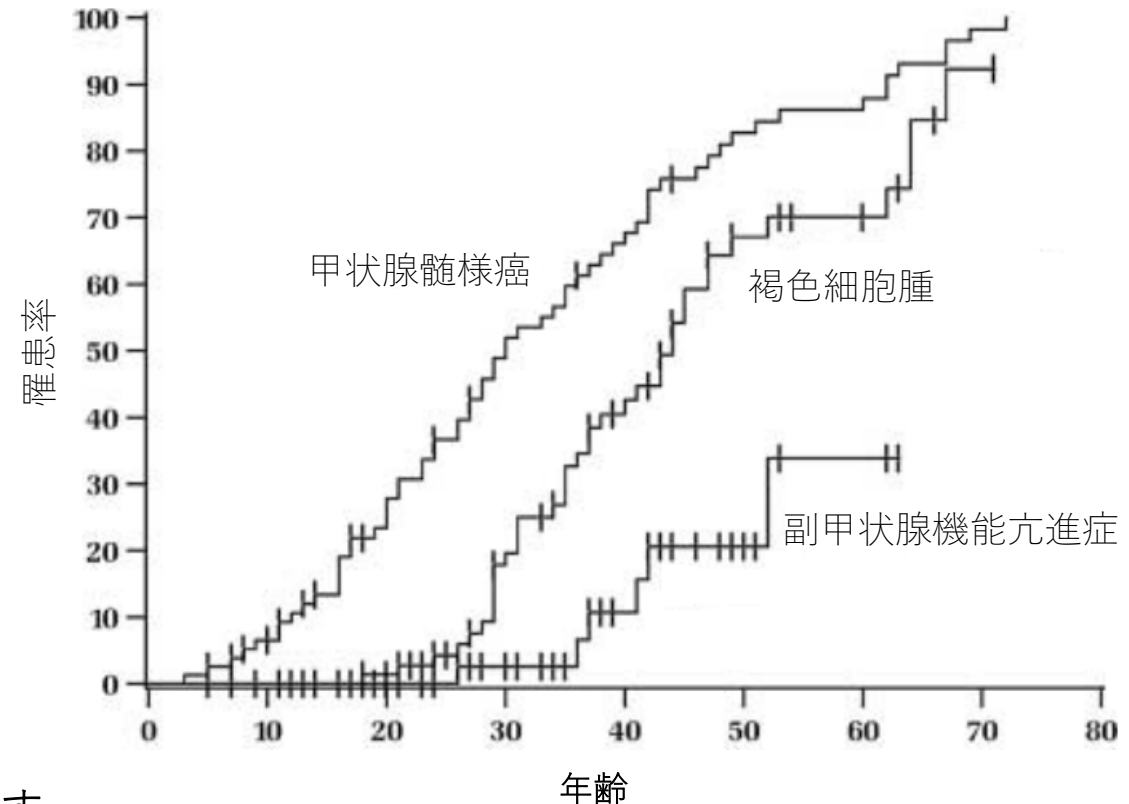
- ・ 10歳未満の低年齢から発症する可能性があります。
- ・ 30歳くらいまでに約50%、70歳までにはほぼ100%の方に発症します。

褐色細胞腫

- ・ 甲状腺髄様癌よりも後に発症することが多いです。
- ・ 40歳代までに約50%の方に発症します。

副甲状腺機能亢進症

- ・ 一生涯までに約30%の方に発症します。



※RET遺伝子のコドンの位置が634以外の場合は、上記説明が異なります。

MEN2ではどんな症状がありますか？

疾患	身体の中で起きているホルモンの変化	引き起こされる症状や疾患
甲状腺髄様癌	カルシトニン上昇、CEA上昇	初期は無症状 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、下痢など
褐色細胞腫	メタネフリンやノルメタネフリン などの上昇	高血圧、頭痛 動悸、多汗など
副甲状腺機能亢進症	副甲状腺ホルモン上昇 カルシウム上昇	骨粗鬆症、骨折 腎・尿路結石(背部痛) 膵炎、抑うつなど



MEN2ではどんな検査が必要ですか？

主な病気と検査の種類		検査の内容
甲状腺髄様癌		
血液検査		カルシトニン、CEA
細胞診		穿刺吸引細胞診（甲状腺の腫れている部分の細胞を注射針で吸引し、採れた細胞の性質を詳しく調べる）
画像検査		超音波検査、CT検査、MRI検査
褐色細胞腫		
血液検査		血中遊離メタネフリン・ノルメタネフリン
尿検査		尿中メタネフリン・ノルメタネフリン
画像検査		CT検査、MRI検査、MIBGシンチグラフィ
副甲状腺機能亢進症		
血液検査		インタクトPTH（副甲状腺ホルモン）、カルシウム、リン
尿検査		カルシウム
画像検査		超音波検査、CT検査、 ^{99m} Tc-MIBI シンチグラフィ



MEN2の治療は？

甲状腺髄様癌

手術：甲状腺をすべて切除し（甲状腺全摘）、くびのリンパ節も病状に応じて切除します。甲状腺の一部を残すと、残した甲状腺から再びがんが発生する可能性があるため甲状腺は全摘します。

お薬：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。

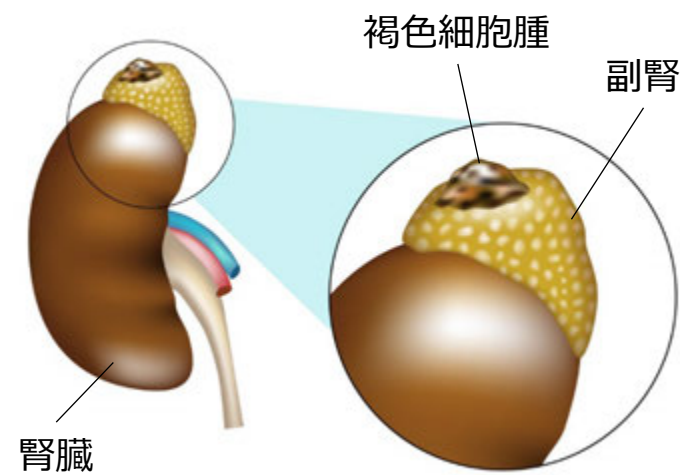


褐色細胞腫

※甲状腺髄様がんと褐色細胞腫がある場合、原則として甲状腺の手術前に褐色細胞腫の手術を優先して行います。

手術：術前に降圧剤を使用してから、腹腔鏡を用いて手術を行います。

お薬：両側の副腎を全摘した場合は、副腎皮質ホルモン剤を一生飲み続ける必要があります。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

治療の方法はMEN1と同じ

MEN2の甲状腺の予防的手術はできますか？

MEN2では子供の頃から甲状腺髄様癌がしやすい

①予防的甲状腺手術

欧米：欧米のガイドラインではRETコドン634バリエーションの小児は5歳までに、コドン918では1歳までに予防的手術を行うことを推奨しています。

日本：病気のない甲状腺を手術することは公的保険で認められていないため、費用は全額自己負担になってしまいます。日本で小児に予防的手術を行っている病院はほとんどなく、多くの専門病院では②の方針をとっています。

②がんの早期発見・早期治療

がんが発生してまだ小さいうちに診断をつけて手術を行います。
超音波検査＋カルシトニン誘発刺激試験を年1回受けてもらいます。

カルシトニン誘発刺激試験：

超音波でも見えないような非常に小さながんや、がんの前段階の細胞を見つけることができます。カルシウム剤を注射した後、血中カルシトニン値を調べます。注射後にカルシトニン値が上昇すれば、がん細胞の存在が疑われますので、手術を考慮します。



どのように診断するのですか？

MEN1はMEN1遺伝子の検査、MEN2はRET遺伝子の検査を行うことで診断することができます。

遺伝子の検査では採血を行います。血液からDNAを取り出して、遺伝子の変化を調べます。

検査に要する日数はおおよそ2～3週間です。

いずれの検査も、対象となる患者さんについては保険適用となっています。

受診費用については、検査を受ける医療機関にお問い合わせください。



MEN1とMEN2の遺伝子の検査はどのような人が対象になりますか？

MEN1遺伝子	MEN1が疑われる患者さん ・ 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つ以上の病気がある ・ 複数の副甲状腺が腫れている ・ 若年での副甲状腺機能亢進症 ・ 家族に副甲状腺機能亢進症の罹患者がいる ・ 多発性の膵神経内分泌腫瘍 ・ 膵神経内分泌腫瘍の再発 ・ ガストリノーマ ・ 若年でのインスリノーマ	
RET遺伝子	甲状腺髄様癌の患者さんすべて ・ 手術前に甲状腺髄様癌と診断されている ・ 手術後に甲状腺髄様癌が判明した	



副甲状腺



膵臓



下垂体



甲状腺



副腎