

先進医療専門家会議における第2項先進医療の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	保険外併用療養費分に 係る一部負担金	受付日 ^{※3}	総評	その他 (事務的対応等)
298	食道アカラシア等に対する経口内視鏡的筋層切開術	食道アカラシア、食道びまん性けいれん症等の食道運動機能障害を有するもの(食道の内腔が狭窄しているものに限る。)	15万7千円	33万4千円	14万3千円	H24.5.2	適	別紙1
300	MEN1 遺伝子診断	多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)が疑われるもの	12万2千円	66万2千円	28万4千円	H24.5.10	適	別紙2

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
 ※3 原則として21日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【備考】
 ○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療者等の技術。
 ○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療者等の技術。

先進医療の名称	食道アカラシア等に対する経口内視鏡的筋層切開術 (Per-Oral Endoscopic Myotomy : POEM)
適応症	
食道アカラシア、食道びまん性けいれん症等の食道運動機能障害を有するもの（食道の内腔が狭窄しているものに限る。）	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>経口内視鏡で筋層切開術を行うことにより、外科的治療と同等の根治性で低侵襲な治療が可能になる。世界的にも臨床例の報告はわれわれのもののみである（2010年3月1日現在）。</p> <p>(概要)</p> <p>食道アカラシアとは、下部食道の狭窄により食物の通過障害、嘔吐、胸痛、誤嚥性肺炎などを生じる。下部食道のAuerbach神経叢の変性消失が主因と考えられており、薬物療法、内視鏡的バルーン拡張術、ボツリヌス菌毒素局注療法、外科的治療（筋層切開、噴門形成術）などが行われている。外科的治療が最も恒久的な治療法と考えられており、現在、低侵襲な腹腔鏡下手術（保険収載）が主流となっているが、それでも少なくとも数個の腹壁の傷を要する。また筋層切開を経腹的に行う場合、筋層切開術の長さは最長でも7cmくらいに制限される。したがって、「食道びまん性けいれん症」などは治療対象となりにくい。</p> <p>われわれは、外科的治療と同等以上の根治性を持つ低侵襲治療法として、経口内視鏡的筋層切開術（Per-Oral Endoscopic Myotomy : POEM）を開発し臨床応用している。POEMでは筋層切開の長さを可及的に延長できるので「食道アカラシア」のみならず、「食道びまん性けいれん症」にも適応可能である。</p> <p>(効果)</p> <p>従来の標準的治療である外科的治療（腹腔鏡下Heller手術）と同様の手技を、より低侵襲な経口内視鏡で行うことにより、短期間での回復と早期社会復帰が可能となる。また腹腔鏡手術では困難であったUltra-long myotomy（10cm以上）も可能である。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>157,300円</p>	

当該技術の医療機関の要件（案）

先進医療名及び適応症：	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> （消化器外科医、消化器内視鏡医）・不要
資格	<input type="checkbox"/> （専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> （5）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input type="checkbox"/> （1）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（10）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	食道 ESD：20例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> （消化器内科、消化器外科、麻酔科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：常勤麻酔科 (消化器内科が担当するケースでは消化器外科)
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要（ ）・ <input type="checkbox"/> 不要
病床数	<input type="checkbox"/> （20床以上）・不要
看護配置	要（ 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input type="checkbox"/> （ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input type="checkbox"/> （10症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input type="checkbox"/> （20症例までは、3ヶ月毎報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

【経口的内視鏡的筋層切開術 POEM の有用性について】

Background: Peroral endoscopic myotomy (POEM) was developed by our group to provide a less invasive permanent treatment for esophageal achalasia. **Patients and methods:** POEM was performed in 17 consecutive patients with achalasia (10 men, 7 women; mean age 41.4 years). A long submucosal tunnel was created (mean length 12.4 cm), followed by endoscopic myotomy of circular muscle bundles of a mean total length of 8.1 cm (6.1 cm in distal esophagus and 2.0 cm in cardia). Smooth passage of an endoscope through the gastroesophageal junction was confirmed at the end of the procedure. **Results:** In all cases POEM significantly reduced the dysphagia symptom score (from mean 10 to 1.3; $P = 0.0003$) and the resting lower esophageal sphincter (LES) pressure (from mean 52.4 mmHg to 19.9 mmHg; $P = 0.0001$). No serious complications related to POEM were encountered. During follow-up (mean 5 months), additional treatment or medication was necessary in only one patient (case 17) who developed reflux esophagitis (Los Angeles classification B); this was well controlled with regular intake of proton pump inhibitors (PPIs). **Conclusions:** The short-term outcome of POEM for achalasia was excellent; further studies on long-term efficacy and on comparison of POEM with other interventional therapies are awaited.

【背景】 Peroral endoscopic myotomy(POEM)は食道アカラシア患者を低侵襲に治療することを目的に開発した。【患者・方法】17例の食道アカラシア患者(男性10名、女性7名 平均年齢41.4歳)に対してPOEMを施行。内視鏡的に粘膜下層トンネルを作成(平均長12.4cm)し、食道輪状筋を切開する。平均長8.1cm(食道側6.1cm、胃側2cm)の切開を行った。【結果】すべての症例で摂食障害をしめす症状スコアの改善を認めた。(10点→1.3点 $P=0.0003$) LES 静止圧も低下した。(52.4 mm Hg→19.9 mm Hg $P=0.0001$) 重篤な偶発症の発生はなかった。1例のみ食道胃逆流症状があり、内視鏡所見上ロサンゼルス分類のグレードA~Bの所見であった。しかし、プロトンポンプ阻害剤の内服で改善した。【結論】POEMの短期成績は非常に良好であった。今後、アカラシアに対する現行の治療との比較試験にて有効性が明らかにされることが望まれる。

Table 2 Peroral endoscopic myotomy (POEM): pre-procedure and post-procedure symptom score and lower esophageal sphincter (LES) pressure. Data are mean (range).

	Before POEM	After POEM	<i>P</i>
Dysphagia symptom score	10	1.3 (0 - 4)	0.0003*
LES pressure, mmHg	52.4 (14.2 - 80.5)	19.8 (9.3 - 42.7)	0.0001†
* Wilcoxon signed-rank test			
† Paired Student's t test			

出典

Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia

Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Satodate H, Odaka N, Itoh H, Kudo S. *Endoscopy*. 2010 Apr;42(4):265-71. Epub 2010 Mar 30.

【経口内視鏡筋層切開術POEMの有用性について】②

CLINICAL RESULTS

The first case was performed on September 8, 2008. One hundred five consecutive patients, including 16 patients with sigmoid achalasia, received POEM. In all patients, the dysphagia score recovered dramatically except for 1. In most of the patients, chest pain reduced or totally disappeared. No major complications occurred, such as mediastinitis, hemorrhage, or mucosal necrosis. One patient developed peritonitis, which was controlled nonoperatively with antibiotics and observation. Long myotomy was performed in most patients without any cases of mediastinitis. This finding suggests that the tight closure of the mucosal entry site using the endoscopic clipping avoids the development of a leak. Even though the CT scan detected pneumomediastinum in several patients after POEM, there were no clinical sequelae related to this finding. In 1 patient, a chest tube was placed to control pneumothorax. In this particular case air was insufflated instead of CO₂ gas. No patients received additional therapy for achalasia, except 1 patient who received a single 20 mm pneumatic dilation. Eighteen patients developed endoscopic evidence of gastroesophageal reflux. Six of 18 patients developed symptoms of GERD, and all responded to therapy with proton pump inhibitors. In this series, there were 7 patients with failure of a prior surgical myotomy that was successfully treated by POEM. The symptom score was dramatically improved in those patients.

【臨床成績】

POEMの第1症例は2008年8月に施行している。本レポートにおいては105例に施行した臨床成績を報告している。拡張型S字型を16例含む。嚥下困難感は1例を除き改善した。胸痛に関しても大半の患者で減少または消失した。出血、縦隔炎、粘膜壊死などの重篤な合併所はなかった。

一例にのみ腹膜炎の発症を認めたが、抗生剤のみの投与にて保存的に軽快した。この偶発症はクリッピングによってエントリー部をしっかりと併走することによって回避できると考える。数例の患者で術後のCTにて縦隔気腫を認めたが、CO₂挿気を行っている患者においては、臨床上問題とならなかった。POEM後の患者において、1例にのみバルーン拡張術による治療追加を行った以外は、その他の追加治療を必要とした患者はいなかった。18例の患者に内視鏡的な胃食道逆流症を認めたが、症状を有した患者はそのうち6例であったが、前例がプロトンポンプ阻害剤の内服で改善した。本報告では7例に手術的な筋層切開術が施行され、治療効果不十分であった方が含まれたが、その群もPOEM治療にて症状改善がえられ、症状スコアの改善も認められた。

出典

Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: technique, indication, and outcomes.

Inoue H, Tianle KM, Ikeda H, Hosoya T, Onimaru M, Yoshida A, Minami H, Kudo SE.

Thorac Surg Clin. 2011 Nov;21(4):519-25.

先進医療の名称：POEM(Per-Oral Endoscopic Myotomy) 内視鏡的食道筋層切開術

(先進性)

日本における食道アカラシアの根治的な治療法は、従来法である開胸・開腹下 Heller-Dor 法と、近年、同方法を腹腔鏡下に行う腹腔鏡下 Heller-Dor 法が行われ保険収載されている。しかしこれらの手術は体表に創部を作成するという侵襲が必要となり、病気の原因となる内輪筋の切開も最大で 8cm に留まる。

それに対して、POEM（内視鏡的食道筋層切開術）は完全経口的内視鏡下に体表を傷つけることなく、また自由に筋層切開の長さを変えることが出来（最大で 22cm の経験もあり）、あらゆるタイプの食道アカラシアの治療が可能となり低侵襲でありその先進性は非常に高い。

当施設では、この術式を 2008 年に開発導入し、すでに 200 例を越え合併症もなく全例で非常に高い治療効果を達成しており、この手技は先進医療として適している。

(概要)

近年、低侵襲手術として NOTES（natural orifice transluminal endoscopic surgery）の概念が登場し、これまで行ってきた腹腔鏡下手術を皮膚創をなくして行いたいとの考えが広まっている。そこでアカラシアにおける筋層切開を経口内視鏡下に行う事を検討した。我々は食道の平滑筋腫を経口内視鏡的に核出することを行っており、内視鏡的に内輪筋切開をおいても術後に問題を起ささない事を臨床的に熟知していた。実際の手技内容としては食道の内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）手技に基づき粘膜下層トンネルを食道から胃側まで作成し、次に内輪筋の切開を行い、筋層切開終了後に粘膜切開部をクリップ閉鎖し終了。手術効果の判定は、治療前後の食道内圧検査、食道透視、Eckardt-score（症状スコアの質問票）にて改善を調べる。

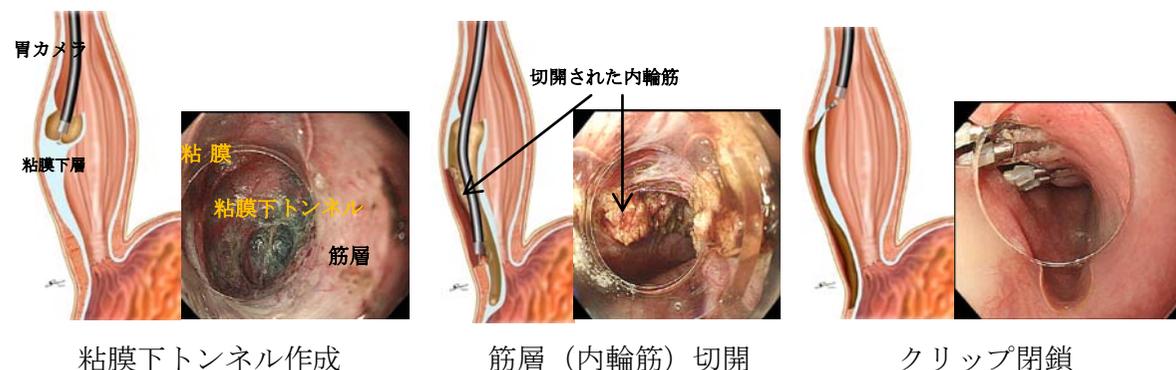


図 POEM のシェーマおよび実際の画像

(効果)

POEM を行う事により、より低侵襲でより安全な手術を患者に提供できる。当施設で実施した POEM 200 例の成績は平均筋層切開長 13.4cm、内圧：術前 27.8mmHg→術後 12.9mmHg、満足度スコア(症状スコア) 術前 6.38→術後 1.19 点と著明改善。Heller-Dor 手術後の再発の 8 症例も経験しており全例で良好な成績を収めている。症状スコアだけではなく体表に創が残らないという患者の満足度も高く、また入院日数の短縮(術後平均 5 日で退院)による医療費削減の効果も期待できる。

(別添様式第3号)

先進医療の名称	MEN1遺伝子診断
適応症	
多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) が疑われるもの (原発性甲状腺機能亢進症 (pHPT) の若年発症例 (40歳以下) , pHPTが臨床的に多腺性で病的腺が複数ある症例, MEN1に関連した内分泌腫瘍を複数発症している症例, MEN1に関連した内分泌腫瘍発症の家族歴を有する内分泌腫瘍の症例の4条件のうち少なくとも1条件を満たしているものに限る。)	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>多発性内分泌腫瘍症1型 (Multiple endocrine neoplasia type 1: MEN1) は常染色体優性遺伝形式を示す遺伝性疾患である。MEN1症例の約90%以上は原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) を発症し、さらに約40~60%に膵十二指腸腫瘍、約30~50%に下垂体腫瘍、約20~40%に副腎皮質腫瘍、約5%に胸腺気管支カルチノイドを発症する。</p> <p>原因遺伝子はMEN1遺伝子であり、臨床的にMEN1と診断された家系の約80~90%にMEN1遺伝子の生殖細胞系列変異が証明される。MEN1遺伝子変異のホットスポットは認められず、MEN1遺伝子の全コード領域およびエクソン・イントロン境界部に変異は広く存在する。本遺伝子に変異を認めた場合はMEN1であることが確定する。pHPTに対する外科的治療では、散発性 (非遺伝性) であれば腫大した1腺のみの摘出でよいが、MEN1であれば副甲状腺を4線あるいは過剰腺も含めて全摘し、前腕への副甲状腺を一部自家腺移植する術式をとらねばならない。MEN1の膵十二指腸内分泌腫瘍では、術前検査の範囲や切除範囲の部位が異なってくる。つまり臨床的にMEN1の疑われる患者に対して遺伝性の有無を本検査法で確定診断をつけることにより、各症例に適した治療と検査を可能にする。本診断は上記腫瘍の術式選択や他の内分泌腫瘍の早期発見のために臨床的に必須な検査である。</p> <p>本遺伝子診断ではシーケンシング法を用いる。シーケンシングに関わる試薬には薬事法で認可された診断薬はないが、既に先進医療技術として実施されている遺伝子診断や保険収載されている遺伝子診断においてもまったく同様の手法が用いられている。</p>	
<p>(概要)</p> <p>1) 発端者診断</p> <p>MEN1の疑われる患者 (発端者) が対象となる。遺伝カウンセリングを施行し患者の同意を得た上で採血を行い、末梢血白血球よりDNAを抽出する。次に、MEN1遺伝子のエクソン2~10のすべてをPCR法を用いて一度に増幅し、塩基配列をDNAシーケンサーにより解析する。変異が認められた場合、MEN1であることが確定する。</p> <p>2) 保因者診断</p> <p>MEN1遺伝子変異が判明している家系の血縁者が対象となる。上記1) と同様の手順で遺伝子診断を行うが、既知の変異部位のみのシーケンスを行う。変異を認めた場合は、MEN1に関する各種検査を行い、治療適応のあるものに関しては早期治療が可能になる。一方、MEN1遺伝子の変異が認められない血縁者に対しては、遺伝していないことが判明し、以後の臨床検査は不要となり、医療費の節約が可能となる。</p>	

(効果)

本遺伝子診断により、個々の症例に応じた検査および治療法選択が可能となる。遺伝性の場合、例えば副甲状腺手術では、副甲状腺全摘術・前腕自家移植を施行することにより再発にリスクを著しく低減することができ、また、複数回に渡って副甲状腺手術を実施する可能性はほぼなくなるため、患者の肉体的・経済的負担を大幅に軽減できる。また、保因者診断を実施した場合、遺伝性と判明した血縁者に対する早期診断・早期治療が可能となり、治癒率の飛躍的向上が期待できる。遺伝していないと判明した場合は、以後の臨床検査が不要となり、医療費の節約となる。

(先進医療に係る費用)

発端者診断：122,800円、保因者診断：80,000円

コメント：MEN1 遺伝子診断

- ・ 適応症については、先進医療の内容（詳細）に記載されているように、「原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) の若年発症例（40歳以下）、pHPT が臨床的に多腺性で病的腺が複数ある症例、MEN1 に関連した内分泌腫瘍を複数発症している症例、MEN1 に関連した内分泌腫瘍発症の家族歴を有する内分泌腫瘍の症例」の4条件のうち少なくとも1条件を満たしている症例が適切であると考えられる。適応症にはこの条件を付記することが望ましい。
- ・ PCR 反応について、発症者診断：16 領域、保因者診断：6 領域とあるが、保因者診断は、確定している変異についての解析であるので、1 領域で良い場合もあると考えられるため、必要最小限の検査となるよう留意されたい。
- ・ R171Q のように、病原性変異か多型性かについて議論のある変異もあることから、「変異が認められた場合、MEN1 であることを確定する」のではなく、「変異が認められた場合、MEN1 の病原性変異であるかどうかについて専門的立場からの解釈を含めて総合的判断の上に、その診断を確定する」こととするべきである。

当該技術の医療機関の要件（案）

先進医療名及び適応症：	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	要（ ） <input checked="" type="radio"/> 不要
資格	<input checked="" type="radio"/> 要（臨床遺伝専門医、外科専門医、内分泌代謝科専門医、耳鼻咽喉科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上 <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 1 ）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ 1 ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要（内科・外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 具体的内容：常勤医師1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="radio"/> 要（臨床検査技師）・不要
病床数	要（ ）床以上 <input checked="" type="radio"/> 不要
看護配置	要（ 対1看護以上） <input checked="" type="radio"/> 不要
当直体制	要（ ） <input checked="" type="radio"/> 不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査（24時間実施体制）	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要 審査開催の条件：当該医療機関で初めて実施する際に開催する。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="radio"/> 要（ 1 症例以上 ）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	遺伝カウンセリング体制
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は 症例までは、毎月報告 <input checked="" type="radio"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

【MEN1 遺伝子診断の有用性について】

Abstract. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominant hereditary disease. Primary hyperparathyroidism is known to occur at an early age in MEN1 patients. In MEN1 patients, special care regarding not only surgery for hyperparathyroidism but also other MEN1-related tumors is required. Between 1998 and 2007, 482 patients, including 16 whose hyperparathyroidism was discovered by family screening for MEN1, underwent surgical therapy for primary hyperparathyroidism at our institution. We recommended *MEN1* gene analysis for patients having one of the following clinicopathological features: 1) age younger than 30 years old; 2) enlargement of multiple glands; 3) coexistence or presence of past history of MEN1-related tumors; or 4) family history of hyperparathyroidism or MEN1-related tumors. Sixty patients had at least one of the above features and were recommended for genetic analysis. Thirty-nine of these patients consented to undergo *MEN1* genetic analysis and 16 (41%) showed *MEN1* mutation. Pathological examination confirmed multiglandular parathyroid hyperplasia in 15 cases. Subject to this strategy, MEN1 index patients in Japan could be detected efficiently and selected for appropriate therapies for hyperparathyroidism and MEN1-related tumors.

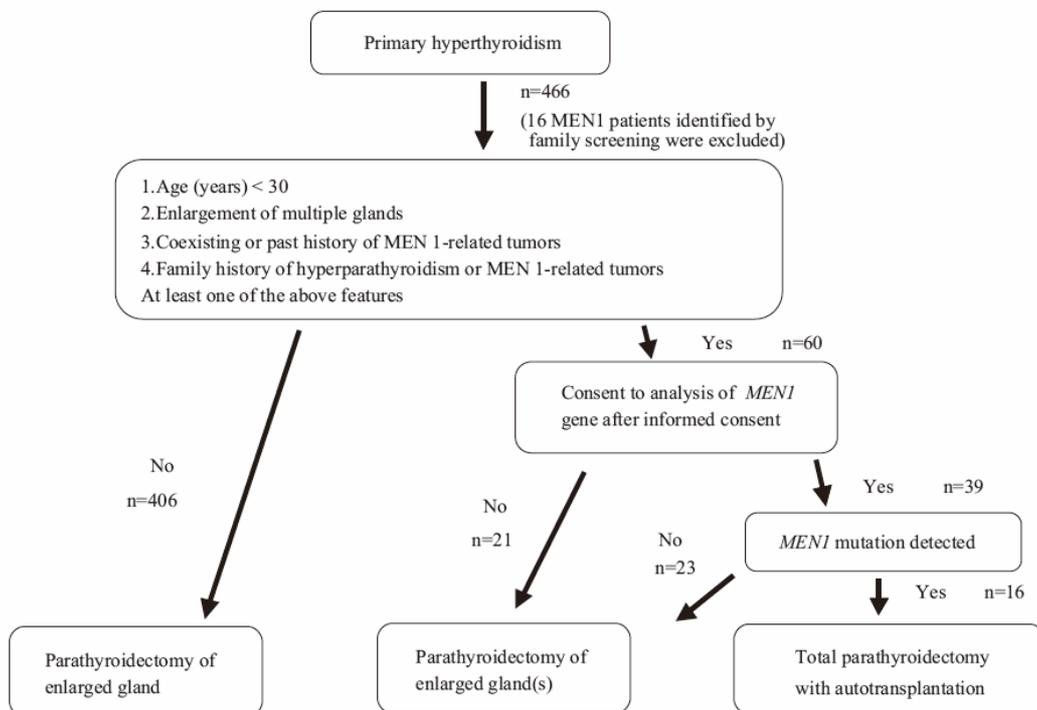


Fig. 1. Flow chart for identification of patients with *MEN1* mutation and their treatment strategies

多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) は常染色体優性遺伝性疾患である。原発性副甲状腺機能亢進症は MEN1 患者の若年齢に発症することが知られている。MEN1 患者では、副甲状腺機能亢進症だけでなく MEN1 関連腫瘍の手術についても注意が必要である。著者らは、1998 年から 2007 年の間に、当施設において原発性副甲状腺機能亢進症の外科療法を受けた 482 名の患者のうち以下の 4 条件の少なくとも 1 つを有した 60 名の患者に *MEN1* 遺伝子解析を勧めた：1) 30 歳より若年齢での発症；2) 多腺性の腫脹；3) MEN1 関連腫瘍の既往歴；又は 4) 副甲状腺機能亢進症又は MEN1 関連腫瘍の家族歴。このうち 39 名は *MEN1* 遺伝子解析を行なうことに同意し、16 名 (41%) に *MEN1* 遺伝子変異を認めた (上図、参照)。この方法により、MEN1 患者が効率的に検出され、副甲状腺機能亢進症と MEN1 関連腫瘍に対する適切な治療法を選択することができた。

出典 : *MEN1* gene analysis in patients with primary hyperparathyroidism: 10-year experience of a single institution for thyroid and parathyroid care in Japan.

Minoru KIHARA, Akira MIYAUCHI, Yasuhiro ITO, Hiroshi YOSHIDA, Akihiro MIYA, Kaoru KOBAYASHI, Yuuki TAKAMURA, Mitsuhiro FUKUSHIMA, Hiroyuki INOUE, Takuya HIGASHIYAMA, Chisato TOMODA

Endocr J. 2009;56(5):649-56. Epub 2009 May 20.

先進医療の名称：MEN1遺伝子診断

（先進性）

多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）はMEN1遺伝子変異を原因とする遺伝性の疾患である。MEN1症例の約90%以上は原発性副甲状腺機能亢進症（pHPT）を発症し、さらに他の内分泌臓器にも腫瘍を併発する可能性がある。MEN1遺伝子に病的変異が認められるとMEN1であることが確定する。この場合、副甲状腺を全て摘出し、一部の副甲状腺を前腕へ移植する術式をとる必要がある。また、膵十二指腸や下垂体など他の内分泌腫瘍の併発があるかどうかについても精査と治療を要する。

MEN1遺伝子診断はpHPTに対する術式選択や他の内分泌腫瘍の早期発見のために必須の検査である。

（概要）

1) 発端者診断

MEN1の疑われる患者（発端者）に対し、図1のような流れでMEN1遺伝子診断を行う。

検査方法：血液から抽出したDNAを用いMEN1遺伝子のみを増幅し（PCR法）、その遺伝子の配列を調べる（図2、シーケンシング法）。さらに、正常な配列と比較して違い（変異）があるかどうか確認する。変異を認めた場合は、MEN1であることが確定する。

2) 保因者診断

上記発端者診断で変異のみ見つかった患者の血縁者を対象とする。血縁者においても図1の流れで行う。変異を認めた場合は、MEN1に関連する臨床検査を行い、早期治療が可能となる。変異が認められなかった場合は、臨床検査は不要となる。

（効果）

本遺伝子診断により、それぞれの患者に応じた検査および治療法の選択が可能となる（図1）。遺伝性の場合、例えば副甲状腺手術では副甲状腺の全摘・前腕への副甲状腺移植を行うことで再発のリスクを著しく低減することができ（図3）、複数回に渡って副甲状腺手術を実施する可能性はほぼなくなるため、患者の肉体的・経済的負担を大幅に軽減できる。また、遺伝性と判明した患者の血縁者に本診断を実施し、遺伝性であった場合、血縁者のMEN1関連疾患に対する早期診断・早期治療が可能となり、治癒率の飛躍的向上が期待できる。

図1. MEN1遺伝子診断の流れ

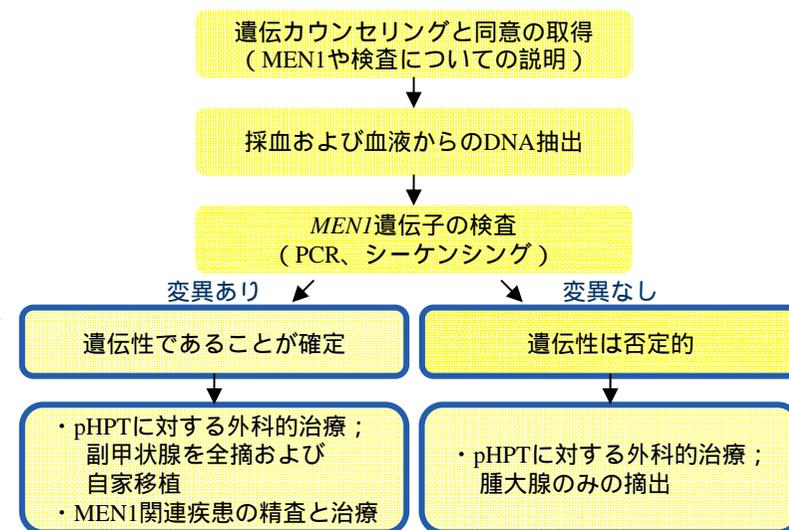


図2. DNAの配列
(変異を認めた例)

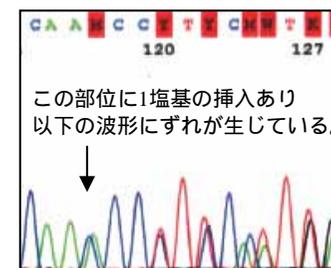


図3. MEN1遺伝子診断によりMEN1と判明した症例の副甲状腺摘出写真

遺伝子変異を認めた場合は、このように副甲状腺を4腺とも摘出し、一部を自家移植する手術となる。変異が認められない場合は腫大している1腺のみを切除することになる。

