

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) が疑われる症例	
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。

先進医療評価用紙（第2号）

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）・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。

【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.

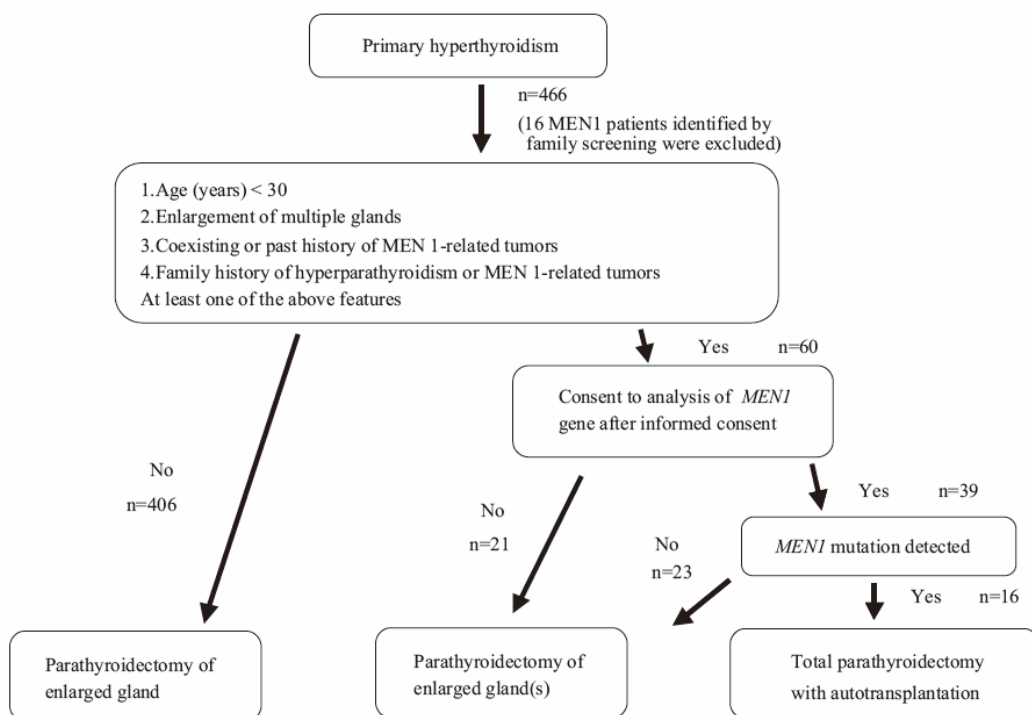


Fig. 1. Flow chart for identification of patients with *MEN1* mutation and their treatment strategies

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

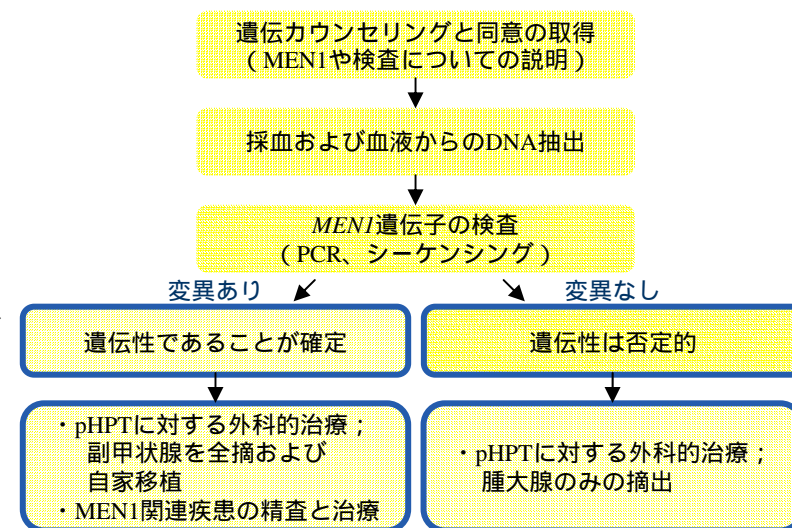


図2. DNAの配列
(変異を認めた例)

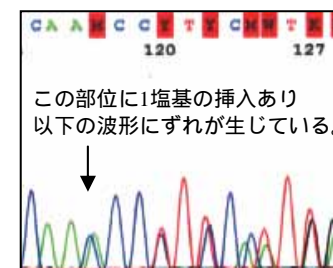


図3. MEN1遺伝子診断によりMEN1と判明した症例の副甲状腺摘出写真

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。

