

最新のトピックス

日本人における多発性内分泌腫瘍症 1 型の特徴と診療の現状

信州大学医学部創薬科学講座 (共同研究講座)

山崎 雅 則

I はじめに

多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) は, 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT), 膵消化管神経内分泌腫瘍 (膵消化管 NET), 下垂体前葉腫瘍を主徴とする遺伝性内分泌症候群である。腫瘍抑制遺伝子 *MEN1* 遺伝子 (核内蛋白質 Menin をコードする) の生殖細胞系列病的変異が原因とされる。患者からその次世代に 50% の確率で変異遺伝子が継承され, その保有者における生涯発症率は 100% である (常染色体優性遺伝)。発症率は約 1/30,000 人とされ, 国内に 4,000 人程度の罹病者が存在すると推定されるが, その多くは発見に至っていない。一般人同様, 医療者でも MEN1 の認知度が高くないことが一因と考えられる。

本邦では, これまで信頼に足る MEN1 関連データは存在せず, 診療は海外の知見に基づいてなされていた。しかし, 日本人に対してその知見を適用することに困難な場合もあった。そこで, 日本人における MEN の診断・治療のエビデンス構築を目指し, 2008 年に MEN 研究グループ「多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム (MEN Consortium of Japan)」が設立された。本組織には現在までに約 600 例の MEN1 症例が登録され, その臨床データに基づき多くの解析がなされている。本稿では, 解析から得られた重要な知見を紹介するとともに, 最近注目されている治療法につき概説する。

II 日本人における MEN1 の特徴

本邦では, ① PHPT, 膵消化管 NET, 下垂体腺腫のうち 2 つ以上を有する, ② 上記 3 病変のうち 1 つを有し, 一度近親者 (親, 子, 同胞) に MEN1 と診断された者がいる, ③ 上記 3 病変のうち 1 つを有し, *MEN1* 遺伝子の病原性変異が確認されている, の何れかを満たせば MEN1 と診断できる。

コンソーシアムに登録された日本人 MEN1 患者に

おける古典的病変 (副甲状腺, 膵消化管, 下垂体) の頻度はそれぞれ 94.4%, 58.6%, 49.6% であり, 欧米の報告との差は認められなかった¹⁾。

副甲状腺病変は, 約半数の MEN1 患者において既に 20 歳代で認められる。生涯浸透率が最も高く初発病変となりやすい。腫瘍は多発性で, 病理学的に過形成を示す。副甲状腺ホルモン (PTH) の過剰分泌により高 Ca 血症をきたすが, 血中 Ca 値や PTH 濃度が軽度上昇にとどまる例も少なくない。また, 長期にわたる PTH 過剰分泌により, 非 MEN1 の PHPT に比して骨量減少が顕著になりやすい。

膵消化管病変では, ① 多発性である, ② 小病変が多い, ③ 機能性腫瘍と非機能性腫瘍が混在する, ④ サイズの大きい腫瘍やインスリノーマ以外の腫瘍では悪性化し肝転移をきたしやすい, などが特徴である。機能性腫瘍では, ガストリノーマが最多で膵消化管 NET 全体の 29.0% を占めており, 次いでインスリノーマが 22.0% と多く, これら以外の機能性腫瘍は少ない。非機能性腫瘍も 29.0% と比較的多い¹⁾。ガストリノーマは十二指腸内に多発しやすい。また, インスリノーマは若年で認め得る。ガストリノーマや非機能性腫瘍の平均発症年齢が 44.7~50.6 歳であるのに対し, インスリノーマでは 34.8 歳と早く, 約 1/4 の症例で 20 歳以前に診断されていた²⁾。

下垂体の機能性腫瘍のうち, プロラクチノーマが最多で下垂体腫瘍全体の 36.5% を占め, 次いで成長ホルモン産生腫瘍が 12.9% であった。非機能性腫瘍も 28.2% と比較的多く認められた¹⁾。

これら以外の病変として, 20.1% に副腎皮質腫瘍を, 5.0% に胸腺・気管支 NET を認めた。特に, 胸腺 NET は男性や喫煙者に発生しやすいと考えられていたが, 日本人登録患者では女性が 36.0% を占め, そのほとんどが非喫煙者であった³⁾。このことは, 性別や喫煙の有無に関係なく胸腺 NET のサーベイランスを行う必要性を示唆する。

MEN1関連腫瘍の多くは臨床的、病理学的に良性である。しかし、インスリノーマを除く膵消化管NETや胸腺NETは悪性であり、MEN1患者の生命予後を左右する。日本人登録患者のうち、死亡者のMEN1診断時平均年齢は44.2歳で生存者との間に有意差はないが、死亡時平均年齢は57.1歳であった¹⁾。

遺伝学的検査を受けた登録患者のうち、82.8%にMEN1遺伝子の病的変異を認め、その陽性率は家族性発症例で91.7%、明らかな散発例で49.3%であった。小欠失が主体で、遺伝子型と表現型の関連性は認められなかった¹⁾。このように、MEN1診断における遺伝学的検査の意義は大きい。遺伝子解析を考慮すべき病態として、①30歳未満で発症したPHPT、②多腺性PHPT、③PHPTの再発、④ガストリノーマ、⑤成人以前に発症したインスリノーマ、⑥多発性膵消化管NET、⑦MEN1関連腫瘍の家族歴、などが挙げられるが、解析は保険外診療のため限定的である。

III MEN1の見逃しと診断の遅れ

MEN1の初発症状の多くは副甲状腺・膵消化管病変に関連したものであり、特に消化性潰瘍(23.0%)や尿路結石(19.2%)、骨折・骨量減少(10.2%)がよくみられる。しかし、約18%の発端者では無症候であり、健診や他の目的で医療機関を受診した際に偶然高Ca血症や膵腫瘍を指摘されることが診断契機になっていた。一方、発端者のMEN1診断を契機として、約1/3以上の血縁者で臨床症状の出現前にMEN1と診断されていた¹⁾。

臨床症状が出現しても、最初に診療するのは必ずしも内分泌科医でない。例えば、PHPT・ガストリノーマによる消化性潰瘍やPHPTによる尿路結石は、それぞれ消化器科医や泌尿器科医が診療にあたり、下垂体腫瘍による無月経は、まず婦人科医が相談を受ける。よって、MEN1の早期診断は、偏に最初に臨床症状の診療に当たった医師がMEN1の可能性を想起できるかにかかっている。しかし、現状は異なりMEN1は見逃されている。典型的症状の出現から関連する内分泌腫瘍の診断までの期間を検討したところ、消化性潰瘍を契機にしたガストリノーマ診断までの期間は平均9.6年で、患者の約4割が10年以上を要していた。尿路結石によるPHPT診断も平均8.0年要し、診断に10年以上要した患者は約3割にのぼった。さらに、無月経患者における下垂体腫瘍の診断には平均7.0年を要したが、1年以内に診断に至った患者はわずか

21.7%であった⁴⁾。

MEN1関連腫瘍やその典型的な症候に遭遇した場合、まず血清Ca値を測定していただくことを推奨したい。また、多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック(金原出版)に掲載されている診断チャートも有用であるので参考にされたい。

IV MEN1関連病変における治療の進歩

MEN1の各腫瘍に対する治療の第1選択は手術である(但し、プロラクチノーマは除く)。その適応や術式、タイミングは非遺伝性のものとは異なる。PHPTでは副甲状腺全摘術+副甲状腺自家移植(主に前腕)が行われることが多い。膵消化管NETに関しては、上述のガイドブックや膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン2015年【第1版】(金原出版)に記載されているように、機能性腫瘍や腫瘍径が20mm以上の症例では積極的な外科治療が推奨され、10-20mmの腫瘍ではその部位、数、患者の年齢や全身状態、希望などを総合的に評価し、増大傾向があれば治療を考慮する。また、10mm未満の非機能性腫瘍は経過観察が推奨される。しかし、実際には難治例や術後再発例、進行性の切除不能例も多々ある。最近、このような症例に対して症状コントロールや抗腫瘍効果が期待できる薬物治療がなされている。ここでは、シナカルセトとエベロリムスに絞って解説する。

A シナカルセト

副甲状腺細胞膜上に存在するCa感知受容体に対してアロステリックに作用し、Ca感知受容体とCa²⁺との結合性を高めることでPTHの産生・分泌を抑制するCa擬似様作動薬(Calcimimetics)である。本邦では維持透析下にある続発性副甲状腺機能亢進症に対する治療薬として使用されていたが、2014年2月より副甲状腺癌や難治性PHPTに対する高Ca血症に対しても適用拡大された。服薬の忍容性は高く、MEN1関連PHPTに対する使用症例も増加している。症例によっては1mg/dL以上の血清Ca値低下が期待できる。PTH分泌低下作用の程度は症例により差がある。骨密度・骨代謝マーカーには影響しないとする報告が多い。

B エベロリムス

ラパマイシンの標的分子で、細胞の増殖・代謝・生存の調節を担うセリン/スレオニンキナーゼであるmammalian Target of Rapamycin (mTOR)を阻害する分子標的薬である。免疫抑制のみならず、腫瘍細

胞の増殖抑制や血管新生阻害により抗腫瘍効果をもたらす。低-中悪性度の切除不能または転移性の膵NET患者を対象とした第Ⅲ相試験（RADIANT-3試験）では無増悪生存期間を有意に延長させた。本邦でも2012年12月に膵NETに対する適応が承認され、MEN1関連膵NETでの有効例も散見される。副作用として、間質性肺炎、感染、口内炎、高血糖、脂質異常、皮膚障害、血球減少、腎機能障害などに注意を要する。

V おわりに

MEN1は生涯にわたりケアが必要な難治性希少疾患であり、患者は身体的、社会的、経済的な負担を強いられる。しかし、行政においては指定難病として扱われていないのが現状である。今後、一人でも多くの医療関係者がMEN1に関する理解を深め、患者志向で充実したMEN1診療が推進されることを願ってやまない。

文 献

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M; MEN Consortium of Japan, Fukushima T, Hanazaki K, Hirakawa S, Igarashi T, Iwatani T, Kammori M, Katabami T, Katai M, Kikumori T, Kiribayashi K, Koizumi S, Midorikawa S, Miyabe R, Munekage T, Ozawa A, Shimizu K, Sugitani I, Takeyama H, Yamazaki M: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 533-539, 2012
- 2) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J* 59: 859-866, 2012
- 3) Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A; MEN Consortium of Japan: Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78: 248-254, 2013
- 4) Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A; MEN Consortium of Japan: Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. *Endocr J* 59: 797-807, 2012
- 5) Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebowhl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364: 514-523, 2011