

— 綜 説 —

多発性内分泌腫瘍症 2 (Multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2)

医療の進歩

五十嵐健人

日本医科大学内分泌外科

Recent Progress in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2

Takehito Igarashi

Department of Endocrine Surgery, Nippon Medical School

Abstract

Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) is an autosomal, predominantly hereditary disease characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and primary hyperparathyroidism; it is classified into type 2A, type 2B, and familial medullary thyroid carcinoma (FMTC). The last decade has seen improvements in the treatment and management of MEN2 in Japan. The establishment of a Japanese MEN database and the publication of a MEN clinical guidebook have played an important role in promoting effective management of the disease in our country. Our knowledge of MEN2 has expanded greatly, and in this review, I summarize our understanding of the disease based on recent discoveries.

(日本医科大学医学会雑誌 2015; 11: 6-11)

Key words: MEN2, endocrine surgery

1. はじめに

MEN2とは常染色体優生遺伝で甲状腺髄様癌、副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫などを主徴とする疾患である。病型によりMEN2A、MEN2BとFMTCの3型に分類され¹、内分泌外科が取り扱う臓器をすべて網羅している疾患である。希少疾患ではあるが、内分泌外科が取り扱う疾患の中でも重要な位置を占めており、疾患の特徴が診療方針に大きく関わってくる。すなわち、各臓器における病気が同じであってもMENと非MENでは治療方針が異なるため、正しく診断を行わなければ、患者本人ばかりではなく家族にも問題が生じる可能性がある。近年、日本人のMENデータ

ベース²や診療指針³が作成されこの分野における臨床上の問題解決に前進が見られている。それらを踏まえながら、本疾患の特徴と治療法につき概説する。

2. MEN 疾患概念の確立と経緯

1959年にクリーブランドクリニック（米国オハイオ州）のHazard⁴らは甲状腺髄様癌に随伴する内分泌腫瘍症の存在を指摘した。その後、1961年にSipple⁵らが褐色細胞腫と甲状腺癌を合併する5例の症例報告を発表し、そのことを契機に、これらの症候群はSipple症候群と呼ばれるようになる。Sippleらは副甲状腺機能亢進症をその時点で指摘していたが、5例中1例のみであったため、症候群の概念には副甲状腺腫は含ま

Correspondence to Takehito Igarashi, Department of Endocrine Surgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8623, Japan

E-mail: takehito@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

れていなかった。1966年 Willam⁶らは褐色細胞腫と関連する甲状腺癌は唯一甲状腺癌であると結論づけた。1968年に多発性内分泌腺腫症(MEN)の疾患が提唱され⁷, 1974年に Sipple 症候群を MEN2 型と呼ぶようになった。さらに, 甲状腺髄様癌に口唇や舌に粘膜下神経腫と合併し特徴的な顔貌を呈する疾患群とそのような特徴を有さない症例があり, それらを分けて, 粘膜下神経腫を合併しない症例を MEN2A, 粘膜下神経腫を有する症例を MEN2B とした。その後, 病理学的に再検討を行った結果, Sipple が発表した5例のうち2例は甲状腺未分化癌に褐色細胞腫を合併していた。さらに, 甲状腺髄様癌のうち, 2例に粘膜下神経腫が合併していた。したがって, Sipple らが報告した症例は新しい分類では1例が典型的な MEN2A で2例が MEN2B であることが判明した⁴。分子生物学の発展とともに1993年 Gardner ら⁸は Linkage Analysis の手法で MEN2 の責任遺伝子が染色体 10q11.2 上に存在することを突き止め, 同年に Mulliag⁹がその責任遺伝子が RET 遺伝子であることを同定した。1994年 Hofstra ら¹⁰は MEN2B の責任部位がコドン 918 の変異であることを突き止めた。それ以来急速な勢いで研究が進み, RET 遺伝子の変異と疾患が予後を含めて詳細に検討されるようになった。すなわち, 臨床像の異なる疾患が, この遺伝子が疾患の責任遺伝子であることの発見を契機に, 分子生物学的研究でその臨床像の相違や予後を説明することが可能となった。今では, MEN 診療において RET 遺伝子診断は必要不可欠な存在となっている。

3. 日本人の MEN データと診療指針

MEN は稀少疾患であるために施設ごとの症例経験には限りがあり, 症例経験の豊富な施設は極限られていた。日本では MEN の症例に遭遇した場合, 日本人患者の臨床像に関する信頼可能なデータが存在していなかったため, 欧米の論文やそのデータを参考とし, それぞれの施設で経験した少数の症例経験に基づいて診療を行っていた。そのため, MEN と診断にいたらぬ潜在患者や家族の存在が問題となってきた。近年の潮流としてのエビデンスに基づく医療の流れから, この分野における診療指針の作成は急務であった。また, その時点で日本人 MEN の臨床情報データベースは存在していなかったため, 2008年に「多発性内分泌腫瘍症コンソーシアム」が設立され, データ収集が開始された。多くの施設の参加により, 2011年12月時点で, 505例の登録が行われた。その内訳は, 男性

39% (197例) 女性 60.2% (304例), 確定診断時の平均年齢は 39.7 歳 (5~89 歳) であった。MEN2A 67.9% (343例), MEN2B 5.7% (29例), FMTC 20.4% (103例) であり, 各病変の発症率は, 甲状腺髄様癌 91.2% (437/479), 褐色細胞腫 45.6% (212/465), 原発性副甲状腺機能亢進症 8.1% (37/457) であった²。それらのデータはおおむね, 欧米から報告されているそれらと大きく変わらなく, 人種による差はない。その後, コンソーシアムメンバーによるガイドブック³が作成された。簡便な診断アルゴリズムの参照により MEN 患者を見逃さずに診療にあたることができるようになった。同じ疾患である甲状腺髄様癌でも, MEN と非 MEN とでは治療方針がことなり, 診断が遅れば, 本人だけではなくその家族にも不利益が生じる。逆に MEN と診断が確定すれば, 治療方針を決定して無駄な経過観察による受診や漫然としたスクリーニング検査を減らすことができる。さらには医療費削減や患者や家族の将来への不安を取り除くことができ, 治療計画を個人のライフスタイルに沿って立てることができる。今後は MEN の社会的認知度と診療指針などの医療ツールのさらなる普及で日本の MEN 診療の底上げが進むことに期待したい。

4. RET 遺伝子

RET 遺伝子は 1985 年高橋らが癌原遺伝子として報告した¹¹。1990 年代にこの遺伝子がコードしているタンパク質のリガンドは神経栄養因子の一つである glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) であることが分かった¹²。ノックアウトマウスなどの研究により RET は腎や神経の発達に関与していることが分かった^{13,14}。その後, 前述のごとく, MEN2 の責任遺伝子であることが報告された⁹。RET タンパクは **図 1**のごとく, 細胞外ドメイン (カドヘリン様シテインリッチドメイン), 膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインより構成されるチロシンキナーゼ受容体である。RET の下流には RAS/ERK, PIK3 などのシグナル伝達がある。そのシグナルが恒常的に活性化すると発癌が起ると考えられている。遺伝子変異と臨床病型の典型例を **図 1**に示した。RET はリガンド結合により 2 量体化しシグナルを細胞内へ伝達する。MEN2B における変異は細胞内で常に 2 量体化してしまうために, ほかに変異とことなり MTC の増殖能が高く, 予後は不良である。MEN2 は甲状腺髄様癌, 副甲状腺機能亢進症や副腎褐色細胞腫以外にも随伴する疾病があり, その一つにヒルシュスプルング病がある。われ

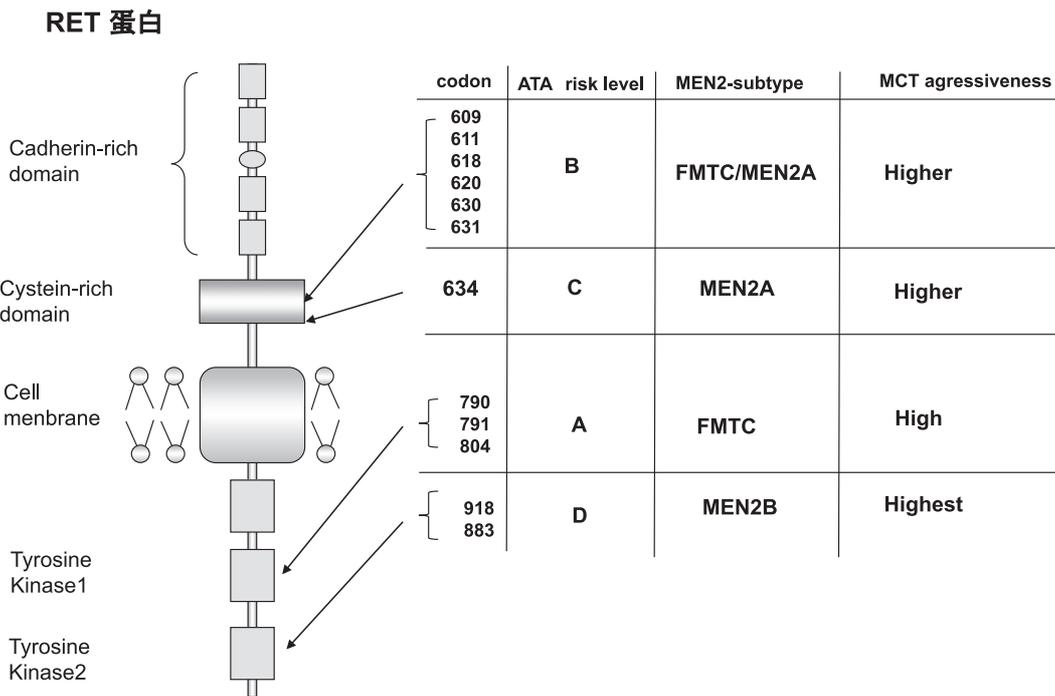


図1 RET 蛋白と典型的な遺伝子変異部位とリスクレベル分類
ATA risk level は文献 23 より引用

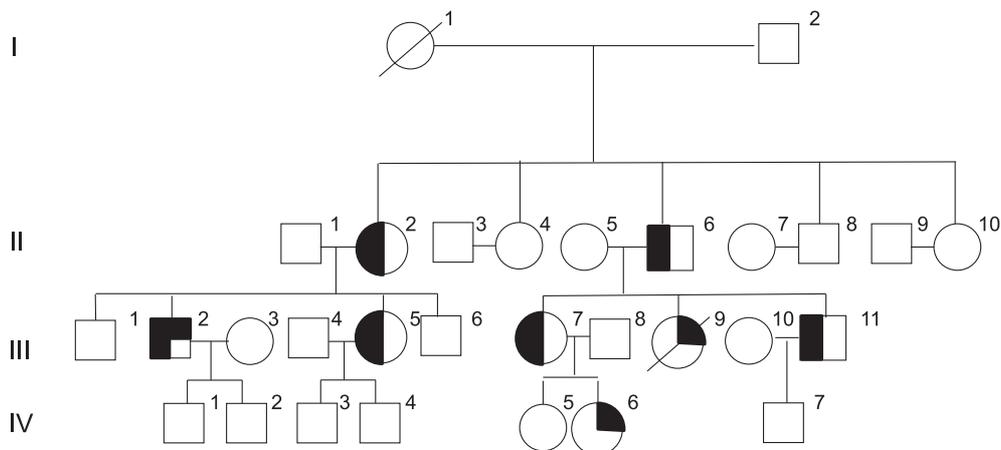


図2 FMTC と Hirschsprung's 病を合併した家系図
文献 15 より引用

- Hirschsprung's disease
- Medullary thyroid carcinoma
- ◐ Hirschsprung's disease + Medullary thyroid carcinoma

われは甲状腺髄様癌とヒルシュスプルング病を合併する家系を経験した¹⁵。図2はその家系図である。その家系の RET 遺伝子変異部位は C620 であった。この C620 変異は Janus 遺伝子¹⁶ と言われ、甲状腺傍濾胞細胞に対して発癌の方向へ導き、甲状腺髄様癌を引き起こし、末梢神経節には退行性病変を引き起こし、巨大結腸を発症させる、陰と陽を併せ持っている興味深い変異である。家族性ヒルシュスプルング病の約 50%

に RET 遺伝子の変異を認める、ヒルシュスプルング病を契機に MEN の診断に至る例もあり、家族歴の聴取や甲状腺の慎重な経過観察などが重要である。

5. 分子標的薬

RET のシグナル伝達系の解析より現在様々な分子標的薬が開発されている¹⁷。分子標的薬は RET をター

表 1

薬剤名	標的分子										
	RET	BRAF	RAF-1	c-MET	c-Kit	VEGFR1	VEGFR2	VEGFR3	PDGFR α	PDGFR β	EGFR
Motesanib	+				+	+	+	+	+		
Sorafenib	+	+	+				+	+			+
Sunitinib	+				+	+	+				+
Vandetanib	+						+	+			
Cabozantinib	+			+		+	+				

表 2 甲状腺髄様癌に対する分子標的薬の治療成績

薬 [文献]	Phase	患者数	CR (%)	PR (%)	SD (%)	mPFS (months)
Motesanib [23]	II	91	0	2	81	
Sorafenib [21]	II	15	0	7	93	
Sunitinib [22]	II	7	0	43	29	
Vandetanib [18]	III	実薬 231 偽薬 100				30.5 19.3
Cabozantinib [19]	III	実薬 220 偽薬 110				11.2 4

ゲットに含む multi-kinase inhibitor が多い。ほかに進行再発甲状腺髄様癌においては血管新生に関わる血管内皮細胞のシグナル経路も増殖に寄与することがわかっており、RET のみならず VEGFR もターゲットにし血管新生阻害作用も有する薬剤開発がなされている。甲状腺髄様癌に有効な薬剤を表 1 にまとめた。さらに、それらの薬剤の臨床成績を表 2 にまとめた。Vandetanib は VEGF・EGFR・RET をターゲットにした、上皮細胞受容体チロシンキナーゼ阻害作用および血管新生阻害作用を持つ経口分子標的薬である。この薬剤は 2011 年 4 月に米国 FDA に承認され、進行甲状腺髄様癌に対する初の有望な分子標的薬である。日本でも近日中に薬事承認されると思われる。Wells ら¹⁸ は局所進行または転移性甲状腺髄様癌患者 331 名を Vandetanib と Placebo に割り付ける無作為化 phase III 試験の結果を報告した。これによると無増悪生存期間の中央値は placebo 群で 19.3 カ月であるのに対し、Vandetanib 群で統計学的に 30.5 カ月であった。主な有害事象は下痢、発疹、疲労、高血圧、頭痛などである。また、phase III 試験 (EXAM 試験) が行われた別の薬剤に Cabozantinib がある。局所進行または転移性甲状腺髄様癌患者 330 名を Cabozantinib と Placebo に割り付ける無作為化 phase III 試験の結果、無増悪生存期間の中央値は placebo 群で 4.0 カ月であるのに対し、Cabozantinib 群で統計学的に 11.2 カ月の成績が示された¹⁹。全生存期間の評価は今後の検討課題である。Sorafenib は VEGFR・

RET・BRAF・KIT・PDGFR をターゲットにした分子標的薬^{20,21}であり、本邦において既に進行腎細胞癌や手術不能肝細胞癌の治療薬として承認されている経口マルチキナーゼ阻害剤である。わが国において、2014 年 6 月に根治切除不能な分化型甲状腺癌に薬事承認が下りたが、甲状腺髄様癌に対しては今後の適応拡大に期待したい。それ以外に Phase II 試験が行われたマルチチロシンキナーゼ阻害薬に Sunitinib²² と Motesanib²³ がある。今後のさらなる臨床成績の報告に期待したい。

6. 甲状腺髄様癌の診断と治療

MEN における診断契機のひとつは甲状腺髄様癌である。したがって、散発性か遺伝性を判断することは重要である。なぜならば、散発性か遺伝性かで治療方針がことなる。すなわち、前者では甲状腺を温存することが可能であるが、遺伝性であれば、甲状腺全摘を行う。甲状腺を温存する意義はない。そのため RET 遺伝子診断は臨床診断上必要不可欠になっている。前述の分子標的薬は進行甲状腺髄様癌に対するもので、治療の基本は手術である。臨床的にリンパ節転移が明らかでない症例に対して、中心区域の予防的郭清が推奨される。予防的な患側や両側の側頸部郭清の追加は、腫瘍径やカルシトニン値や遺伝子変異を参考に決定する。臨床的にリンパ節転移を認める症例に関しては積極的に手術を行うことが肝要である。副甲状腺に

表3 ATAガイドラインにおける甲状腺髄様癌のリスクレベル分類と予防手術

リスクレベル	予防手術年齢
A 低	手術延期の条件がそろえば延期可能
B	5歳以前に考慮 手術延期の条件がそろえば延期可能
C	5歳以前
D 高	1歳以内(できるだけ早く)

手術延期の条件:

血清カルシトニン(刺激試験下)正常
頸部超音波検査正常
増殖能の低い甲状腺髄様癌の家族歴
家族の意向

関して、初回手術時に温存するか、全摘して自家移植をするか意見が分かれる。アメリカ甲状腺学会(ATA)は変異部位に応じたリスク分類²⁴(表3)がなされ予防的甲状腺全摘術の時期まで示されている。リスクDに分類される変異の症例はきわめてまれな家系であるが、そのような症例に遭遇した場合、1歳までに甲状腺全摘を行う決断は両親ばかりではなく、担当医も重責である。十分な説明と家族への配慮を行い、手術に際しては合併症を起こさない最大限の注意が必要である。また、成長に応じた甲状腺機能のコントロールと生涯にわたる適正な治療が必要となる。MEN2診療において遺伝子診断は必要不可欠であるが、遺伝子診断をはじめ、その結果で行われる予防的甲状腺全摘術はわが国の保険制度に想定されてはいない。一連の診療行為は大変有益性が高いため今後の検討に期待したい。

7. 褐色細胞腫の診断と治療

MENコンソーシアムによると45.6%に褐色細胞腫が合併している、その診断契機は甲状腺髄様癌が先行するために、スクリーニングによって発見されることが多い²。臨床症状は高血圧が主であるが、無症候であることも珍しくない。アドレナリン分泌型が多く、診断にはアドレナリンの代謝産物メタネフリン(尿中)とノルアドレナリンの代謝産物のノルメタネフリン(尿中)測定が有用である。画像診断としてはCT/MRIによる検査を最初に行う必要がある。副腎に限局し、両側性が多く、悪性化はまれである。RETの変異により褐色細胞腫の浸透率はことなるが、今井らの報告²⁵によると、日本人のコドン634変異症例では浸透率が年齢とともに右肩上がりに上昇し続ける結果、生涯を通じて褐色細胞腫に対する注意深い経過観察が必要である。未治療の場合、突然死の原因になるが、腫瘍摘

出により合併症や死亡のリスクは激減する。本疾患に対する最も有効な治療法は外科的切除であるが、甲状腺髄様癌とは異なり、発症していない副腎に対する予防的副腎全摘は推奨されない。甲状腺髄様癌が併存する場合は、褐色細胞腫の手術を先行して治療をする。両側性でその腫瘍径に差がある場合、まず大きい方の腫瘍の摘出を行い、慎重に経過観察したうえで手術計画するとの意見があるが、コンセンサスは得られていない。われわれは、MIBGを行い、たとえ副腎に腫瘍が存在していてもMIBGの集積がなければ、集積のある片側のみ摘出し経過観察としてできるだけ副腎機能温存を試みている。両側副腎全摘後はステロイドホルモンの補充が必要で、感染症や外傷などで副腎不全に陥る危険性がある。そのため、本人の病識はもちろんのこと周囲の理解が重要である。そのため、副腎機能温存は重要な課題である。通常一側副腎の少なくとも25~33%が副腎皮質機能維持に必要とされている。皮質温存手術では温存副腎組織とその副腎静脈の血行温存は必須でないが、組織温存の観点から周囲の脂肪組織をできるだけ残す術中操作が肝要である。欧米では両側病変に対して副腎温存手術を行い、その治療成績を報告している。345名の患両側性副腎病変に対し82名が副腎温存手術を施行され、47名(57%)はステロイド補充療法から開放されていた²⁶。MENにおける両側褐色細胞腫は比較的若く、甲状腺癌や褐色細胞腫が適切に治療されれば予後はよい。そのため、生涯にわたり、内因性のステロイドで生活することができればQOL向上に大いに役立つ。手術術式は内視鏡手術が標準術式となってきているが、浸潤が疑われる場合、あるいは術者の技量に余る大きさの腫瘍では開放手術を選択するのがよいとされ、腫瘍の大きさや施設の状況により柔軟な適応が求められる。当科では5センチを超える腫瘍の場合以外は内視鏡手術を第一選択として治療に当たっている。

8. 内分泌外科の役割

MEN2は非常にまれな疾患であるが、疾患概念が分子生物学の急速な発展により、責任遺伝子RETの同定とその解析により明確されてきた。患者さんにとって遺伝子診断の恩恵がある代表的な疾患である。しかしながら、不顕性である症例が存在することより、たとえ、遺伝子診断が進歩したとしてもそれまでに至るには、家族歴を含めた問診がきっかけになり、MENを見逃さないための臨床診断能力の向上が不可欠である。さらには社会的な認知度が高まり、一般臨

床医の間でも MEN 診療アルゴリズムの普及が進むことが必要である。さらによりよい MEN 診療を行うために内分泌外科医が果たすべきことは専門家として、MEN2 が多くの診療科にまたがる疾患であることを十分に理解し、これらの疾患のすべての関連する外科的治療の向上を目指すこと。各科の連携を密にする包括的、総合的診療体性を構築する努力を怠らないことである。

文 献

1. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M: Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013; 98: 3149-3164.
2. Uchino S: [Multiple endocrine neoplasia type 2 in Japan: large-scale analysis of data from the MEN consortium of Japan]. *Nihon Geka Gakkai zasshi* 2012; 113: 362-367.
3. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会：多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック。2013; 金原出版。
4. Carney JA: Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *The American journal of surgical pathology* 2005; 29: 254-274.
5. Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-166.
6. Williams ED, Brown CL, Doniach I: Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of clinical pathology* 1966; 19: 103-113.
7. Steiner AL, Goodman A, Powers SR: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism, and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 371-409.
8. Gardner E, Papi L, Easton DF, et al.: Genetic linkage studies map the multiple endocrine neoplasia type 2 loci to a small interval on chromosome 10q11.2. *Human molecular genetics* 1993; 2: 241-246.
9. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al.: Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458-460.
10. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al.: A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994; 367: 375-376.
11. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM: "Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement". *Cell* 1985; 42: 581-588.
12. Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, et al.: GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996; 381: 789-793.
13. Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V: Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature* 1994; 367: 380-383.
14. Arighi E, Borrello M, Sariola H: RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 441-467.
15. Igarashi T, Okamura R, Jikuzono T, Uchino S, Sugitani I, Shimizu K: An extended family with familial medullary thyroid carcinoma and Hirschsprung's disease. *Journal of Nippon Medical School=Nippon Ika Daigaku zasshi* 2014; 81: 64-69.
16. Arighi E, Popsueva A, Degl' Innocenti D, et al.: Biological effects of the dual phenotypic Janus mutation of ret cosegregating with both multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)* 2004; 18: 1004-1017.
17. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C: Medullary Thyroid Cancer in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: To Treat or Not to Treat-And with Which Drug-Those Are the Questions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; jc20142811.
18. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30: 134-141.
19. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 3639-3646.
20. Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R: Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nature reviews Endocrinology* 2011; 7: 617-624.
21. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, et al.: Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2014; 170: 575-582.
22. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al.: Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010; 16: 5260-5268.
23. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al.: Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 3794-3801.
24. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al.: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 2009; 19: 565-612.
25. Imai T, Uchino S, Okamoto T, et al.: High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2013; 168: 683-687.
26. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, et al.: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 648-655.

(受付：2014年12月9日)

(受理：2014年12月18日)