〇この資料について　　－ご担当の医療スタッフの方へー

この資料はご両親のどちらかが多発性内分泌腫瘍2型（MEN2）を発症されていて、お子さんの遺伝学的検査をご検討されているご両親・ご家族に向けた資料です。お子さんへの説明資料とともに作成いたしました。

症状のないお子さんへの遺伝学的検査については、遺伝子検査を行うことが健康管理上有用と考えらえる場合に、関連学会のガイドラインや指針に基づき、ご家族との遺伝カウンセリング、お子さんご本人との遺伝カウンセリングを経て実施されることが望ましいとされています。

VHL/MENでは20代で発症する方が大多数ですが、一部では10歳未満で発症した症例も報告されており、発症前の小児に対する遺伝学的検査の有用性は高いと考えられています。また変化を受けついでいない子どもにとっては、遺伝子検査を受けることで不要な定期検査を避けることができます。

発症前の小児に対する遺伝学的検査は、将来の本人による自己決定の機会を奪うことにもなります。また検査は不安や、否定、発症している親に対する罪の意識など、複雑な感情に影響します。

at-riskのお子さんや既に発症しているお子さんは遺伝子変化を持たないきょうだいとは異なった扱いを受けることになりますし、家族や本人にとってのサーベイランスの負担や疲労も子どもの幼少期から始まり一生にわたって継続していくものです。

こういった背景を考慮すると、整備された状況の中で遺伝医療の専門家による遺伝カウンセリングのセッションを経て、未発症の方に対する遺伝学的検査は実施されるべきであると強く推奨されています。

お子さんへの遺伝学的検査を検討されているご家族への説明補助資料としてご活用ください。



お子さんの遺伝子検査をご検討なさっているご家族へ



お子さんの検査について　　―ご両親、ご家族の方へー

〇この資料について

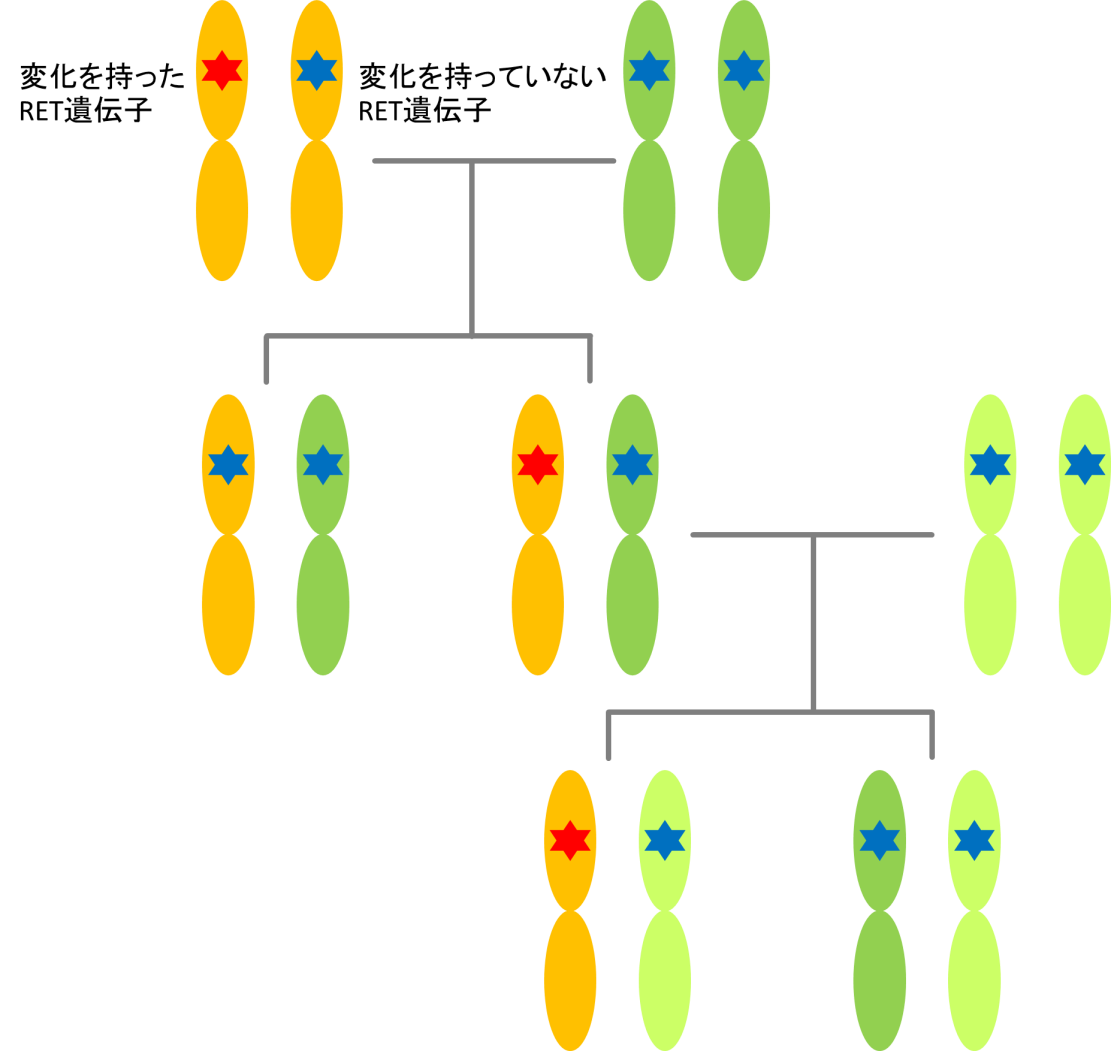
両親のどちらかが多発性内分泌腫瘍2型（MEN2）の患者さんであるお子さんの遺伝子検査を考えているご家族に向けて、お子さんへの遺伝子検査が持つ意味、遺伝子検査を受けたとき・受けなかったときの健康管理に関する情報をまとめた資料です。病院でのご相談の際に、参考になさってください。

〇遺伝のこと

常染色体優性遺伝形式で遺伝する

遺伝子は両親から1つずつ受け継ぎ、2つセットで持っています。MEN2の患者さんはこの2つのRET遺伝子（MEN2の発症に関係している遺伝子）のうちどちらか一つにMEN2に関係する遺伝子の変化があります。患者さんのお子さんは、患者さんの2つの遺伝子のうちどちらかを受け継ぐので、MEN2体質を受け継ぐ確率はそれぞれのお子さんで50％になります。この確率は性別に関係ありません。

お子さんが将来、親になった時には遺伝子の変化を持っていればご親御さんと同じように50％の確率で次の世代に変化を受け継ぎます。お子さんが遺伝子の変化を持っていなければ、次の世代へMEN2遺伝子の変化を受け継ぐことはありません。



＜MEN2＞

多発性内分泌腫瘍症2型 (Multiple Endocrine Neoplasia type 2 : MEN2) とは、甲状腺、副腎、副甲状腺などに腫瘍を発生する疾患です。MEN2は、MEN2A、MEN2B、FMTC（甲状腺髄様がんのみ）などに分類されます。下記にMEN2で起こしやすい病気と定期的な検査についてまとめています。

MEN2は、*RET*遺伝子の変化（変化）によりおこります。*RET*遺伝子に通常の遺伝子配列とは異なる配列の変化があると、この遺伝子の指令で作られるタンパク質（チロシンキナーゼ受容体）に異常をきたし、MEN2を発症することがわかっています。

**1）甲状腺髄様がんについて**

甲状腺髄様がんの主な症状は、初期は無症状であり、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、息苦しさなどの症状があらわれます。MEN2と診断された時点から血液検査（血清カルシトニンやCEAの測定など）、頸部超音波検査などを開始します。経過観察を行う場合、基本的に年1回の定期検査（カルシトニン誘発刺激試験、頸部超音波検査など）を行います。カルシトニン誘発刺激試験は、小さな髄様がんまたはC細胞過形成（髄様がんになる前の状態）の存在を推定できる検査です。また、海外では小児に対して予防的甲状腺全摘（髄様がんになる前に甲状腺をすべて切除すること）が実施されていますが、日本では術後合併症の可能性、倫理的問題、医療費が自費となることなどにより、あまり行われていないのが現状です。

甲状腺髄様がんと診断された場合、手術の術式は甲状腺全摘（甲状腺をすべて切除）になります。甲状腺の一部を残した場合、残した甲状腺から再びがんが発生する可能性があるからです。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。甲状腺髄様がんと副腎褐色細胞腫がある場合、原則として甲状腺の手術前に副腎褐色細胞腫の手術を優先して行います。手術後の定期検査では、血液検査（血清カルシトニンやCEAの測定など）や頸部超音波検査、各種画像検査などを行います。

**2）副腎褐色細胞腫および副甲状腺機能亢進症について**

副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの病気がすでに発症している可能性もあるため、これらに対する検査も行います。その発症率は、*RET*遺伝子の変化の位置により異なるため、定期検査の時期や方法は遺伝学的検査の結果を考慮して計画を立てます。副腎褐色細胞腫や副甲状腺機能亢進症などの病気を現在は発症していなくても、年1回程度の定期検査を行うことにより、早期発見・早期治療が可能となります。

副腎褐色細胞腫では、高血圧、頭痛、動悸、汗を多くかくなどの症状もあらわれます。脳内出血や心不全などのリスクもあるため、副腎褐色細胞腫を放置しておくことはとても危険です。検査は、蓄尿検査（カテコールアミン、メタネフリンの測定など）や血液検査、CTやMRIによる画像検査などを行います。副腎褐色細胞腫と診断された場合、治療が必要な場合は手術となります。両側の副腎を全摘した場合は、副腎皮質ホルモン剤を飲み続けることが重要です。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では、腎・尿路結石による疝痛、骨粗鬆症、胃・十二指腸潰瘍などの症状があらわれることがあります。検査は、血液検査（血清カルシウム、インタクトPTHの測定）、尿検査を行います。インタクトPTHとは、副甲状腺ホルモンのことです。血液検査でこれらが高値だった場合、頸部超音波検査、MIBIシンチグラフィなどの画像検査を行います。治療が必要な場合は手術となります。手術法は、副甲状腺を全摘し、その一部を腕などに植える方法と、大部分摘出して、一部を頸部に残す方法、はれている副甲状腺だけを摘出する方法があります。

○定期的な検査について

MEN2の場合、甲状腺髄様がん、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症のなりやすさや発症年齢は*RET*遺伝子の変化（変異）のある部位により異なります。したがって、早期発見のための定期的な検査の開始時期については*RET*遺伝子の変化（変異）の部位により異なります。子どもさんの定期検査開始年齢の目安と検査内容、検査間隔については以下の表を参考にしてください。

各検査をいつから始めればよいのかについては、これまでの患者さんで病気が見つかりはじめた年齢を基に記載しています。これはおおよその目安を示したものであり、必ずこの通りでないといけないわけではありません。

同じ遺伝子の変化をもつ親子やきょうだいでも同じ年齢で同じ病気がでるわけではなく、一人ひとり病気の種類や症状がでる年齢は異なります。どのような検査をどのくらいの間隔で行っていくのかという具体的な計画については担当の先生とよくご相談ください。

＊年齢の定義について

　本説明文書では、定期検査を開始する年齢について以下のように定義しました。

|  |  |
| --- | --- |
| 年少 | 8歳以下 |
| 小学校中学年（3,4年生）～高学年（5,6年生） | 9～12歳 |
| 中学生以降 | 13歳以降 |
| 成人以降 | 20歳以降 |

**＜甲状腺髄様がん＞**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **病型** | **検査開始年齢** | **検査内容** | **検査間隔** |
| ・MEN2A  ・MEN2B | 年少  （8歳以下） | 血液検査  ・カルシトニン\*1  画像検査  ・頸部超音波検査 | 毎年 |
| ・FMTC | 中学生以降  （13歳～） |

\*1：通常採血でカルシトニン値正常の場合は誘発刺激試験を考慮する。

**＜褐色細胞腫＞**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **病型** | **検査開始年齢** | **検査内容** | **検査間隔** |
| ・MEN2Aの634変異  ・MEN2B | 中学生以降（13歳～） | 畜尿検査\*2  ・尿中メタネフリン  ・尿中ノルメタネフリン  画像検査\*3  ・腹部単純CT  （あるいはMRI） | 検査値および画像に異常なければ、以後2～3年おき |
| ・上記以外のMEN2A変異 | 成人以降  （20歳～） | 検査値および画像に異常なければ、以後2～3年おき\*~~3~~4 |

\*2：スクリーニング検査として部分尿を用いることもある。

\*3：単純CTが望ましい。造影剤の使用は原則禁忌である。

\*~~3~~4：FMTCは異常なければ3～5年おき可。

**＜副甲状腺機能亢進症＞**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **病型** | **検査開始年齢** | **検査内容** | **検査間隔** |
| ・MEN2Aの634変異 | 中学生以降  （13歳～） | 血液検査  ・血清カルシウム  （アルブミン補正値）  ・副甲状腺ホルモン  （インタクトPTH） | 検査値に異常なければ、以後2～3年おき |
| ・上記以外のMEN2A変異 | 成人以降  （20歳～） |

〇遺伝子検査について

・方法

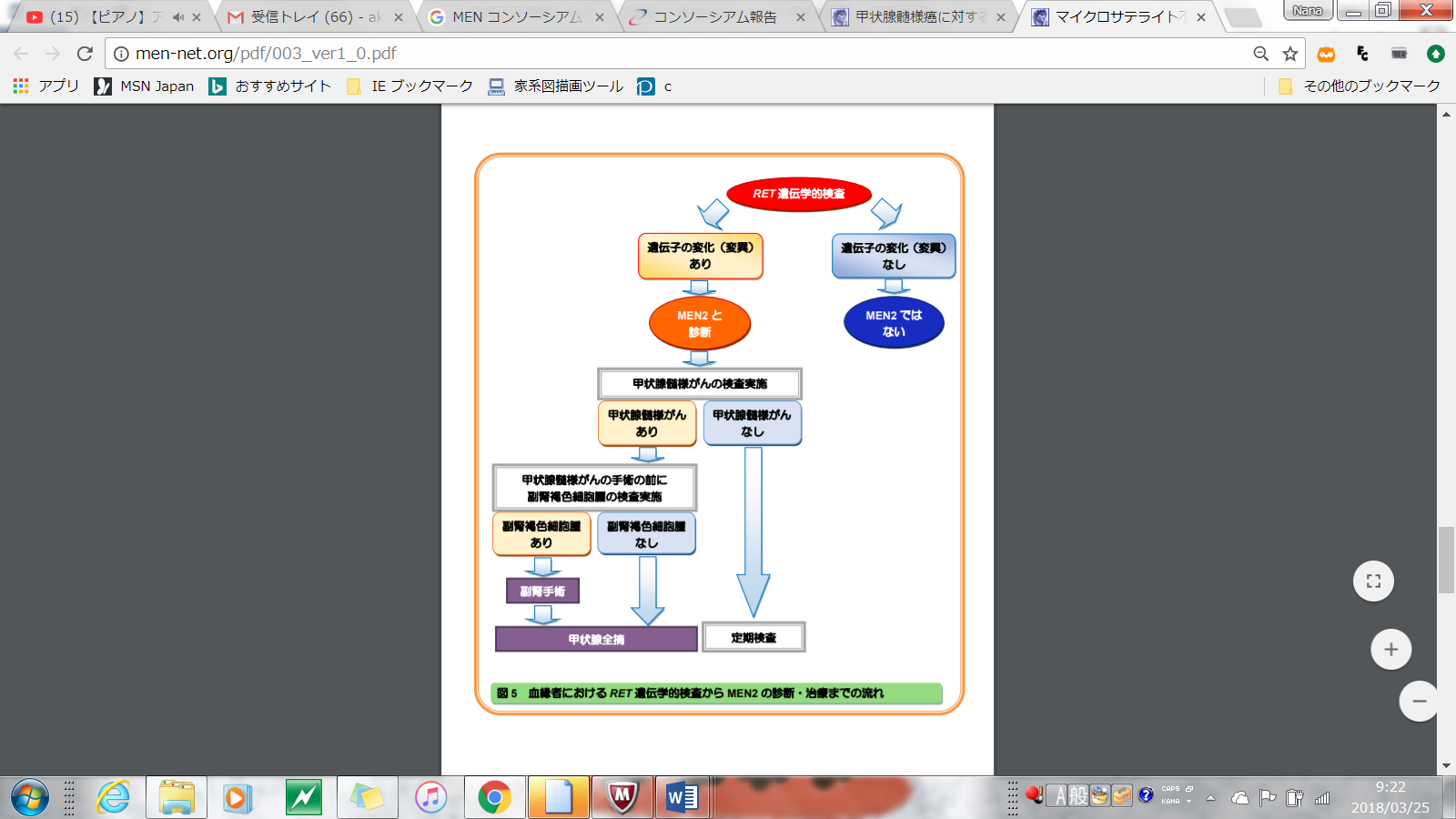
遺伝子検査では通常の採血と同様に採取した血液を使用します。まず、血液中の白血球からDNAを取り出します。あなたのご家系におけるRET遺伝子の変化の位置がわかっていますので、RET遺伝子の変化（変化）があった部分だけをPCRという方法で人工的に増やします。これをDNAシーケンサーという装置にかけて遺伝子配列を読みます。

・費用

症状のない方への遺伝子検査は現在保険適応にはなっていません（2019年4月現在）。ご家族に検査の費用（病院による）をお支払いいただくことになります。具体的な費用については検査を受ける医療機関にご確認をお願いいたします。

・報告までの時間

検査の結果をご報告するまでに2～3週間かかります。



〇お子さんが遺伝子検査を受ける意義

症状が出る前（発症前）に遺伝子検査を受けることで、お子さんが遺伝子の変化を受け継いでいるか、受け継いでいないかを知ることができます。検査を受けて遺伝子の変化を受け継いでいた場合、推奨されている定期的な検査を継続し、早期発見早期治療に結びつけることができます。一方で、自身の遺伝的な体質について知ることが、健康管理上の不安や、いつ症状が出るかわからないという将来にわたる不安の種になってしまうこともあります。

遺伝子検査を受けて遺伝子の変化を受け継いでいない、とわかったときにはこの疾患に対しての定期的な健康管理は不要になります。

では遺伝子検査を受けない、という選択をすることはできるのでしょうか？遺伝子検査を受けないことで、お子さんが遺伝子の変化を受け継いでいるか、受け継いでいないかをはっきりさせないままで過ごすことができます。今は家族の中の状況を考えると・・・、子どものことまでは・・・、もう少し治療や色々なものが落ち着いてから考えたい、とお考えになるご家族もいらっしゃるかもしれません。考える時間をとるために、遺伝子検査を先延ばしにする、というメリットはあります。しかし、遺伝子検査を受けない状況でも、お子さんに50％の確率で遺伝子の変化が受け継がれているという“可能性”は残っています。受け継がれていた場合を考えて、定期的な検査が推奨される年齢以降は定期検診を受けていきましょう。

検査を受けないことで、お子さんの状況がはっきりしないどちらともつかない状況が続くことが不安、と感じるご家族もいらっしゃるかもしれません。また、実際は遺伝子の変化を受け継いでいないお子さんにとっては不要な定期健診を続けていくことになるかもしれません。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 発症前に遺伝子検査を受ける | | 遺伝子検査を受けない |
|  | 変化を持っている | 変化を持っていない |  |
| メリット | 早期発見のための定期的な検査→早期治療 | この体質については定期的な検査は必要ない | 考える時間を作ることができる |
| デメリット | 健康管理上の不安  将来にわたる不安  \* | \*\* | どちらかはっきりしないまま  定期検査が必要だが、本来不要な検査かもしれない  症状がない場合、受診を継続するモチベーションが下がってしまう |

　　★遺伝子検査を受けない場合の健康管理について

　　\*保険の問題、

\*\*サバイバーギルト

○心理社会的な影響について

・お子さんとの会話の中で「遺伝」のことをどう伝えていくか

ご家族の中には、なかなかご自身や、パートナーの病気についてお子さんに上手く伝えることが難しい、と感じる方もいらっしゃるかもしれません。

海外での報告にはなりますが、お子さんに対して遺伝的な状況を共有するのは12歳より前、6歳から10歳の間が望ましいとされているようです。

また子どもたちは、幼少期から開かれた環境で遺伝について徐々に知っていくことが理想的と考えており、それによって彼らは自分自身のペースで段階を追って必要な情報を理解し、遺伝的な可能性を自然に受け入れていくことができます。

ご家族の中だけで話しをしていくことが難しいな、と感じる時には是非病院のスタッフや、遺伝カウンセリングを担当している部門に相談してください。ご家族のペースに合わせてどのようにお子さんと情報を共有していくかを計画していくことが重要だと考えています。

・サバイバーズギルト

遺伝性の疾患をもつご家族の中では、遺伝子の変化を受け継いでいる人、受けついでいない人がいらっしゃいます。ご家族の中でもそれぞれの個人が置かれている状況は違っていて、皆さんが色々な思いを持っていらっしゃいます。

遺伝子検査を受けて、遺伝子の変化を受け継いでいないことがわかったとしても、自分だけがその疾患のリスクから逃れてしまったという罪の意識を持ってしまう方もいらっしゃいます。

・その子の将来のために

遺伝子検査を受けて、遺伝子の変化を受け継いでいることがわかっても、その子がその子であることには何も変わりはありません。しかし、その情報によって将来の可能性が狭められてしまうこともまた事実です。例えば、就職や結婚の場面で心無い言葉をかける人がいるかもしれません。

遺伝子の情報はいつ調べても結果は変わることはありません。いつ調べても変わらない情報をいつ調べるかによって人生に与える影響は様々です。もちろんいい影響も悪い影響も両方が考えられます。

お子さんとご家族にとって今の段階で最善の選択ができるように一緒に考えていきましょう。

〇遺伝カウンセリングについて

遺伝カウンセリングでは、MEN2の病気についての情報をお伝えするとともに、検査するかどうかを納得したうえで意思決定できるようサポートしています。またお子さんの遺伝子検査について、ご本人にどのようにお話をしていくかだけでなく、遺伝に関わるご相談がある場合はいつでもお問い合わせください。

　医療機関の連絡先