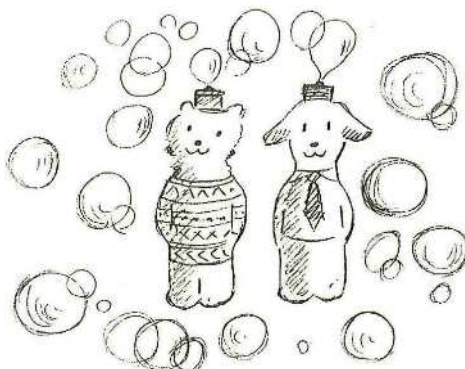


腫瘍に関わる(遺伝性)疾患



はじめに

悪性新生物を発症する頻度の高い遺伝性疾患はまれです。主なものを表 1 に示し、代表的なものをいくつか紹介します。

表 1 腫瘍を発症しやすい遺伝性疾患における主な腫瘍の由来組織

皮膚	母斑性基底細胞がん症候群、家族性黒色腫、色素性乾皮症、 遺伝性手掌足底角化異常症、先天性表皮水疱症
神経	神経線維腫症、結節性硬化症、網膜芽細胞腫
消化管	家族性大腸腺腫症、遺伝性非腺腫症性大腸がん、 Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 病、Turcot 症候群、 家族性胃がん
内分泌	多発性内分泌腫瘍症、家族性乳がん、家族性卵巣がん、 遺伝性前立腺がん、家族性甲状腺がん
血管	von Hippel-Lindau 病
血液	毛細血管拡張性失調症などの原発性免疫不全症
免疫	毛細血管拡張性失調症などの原発性免疫不全症
その他	ウィルムス腫瘍と奇形症候群、Li-Fraumeni 症候群、 Bloom 症候群、Beckwith-Wiedemann 症候群、Werner 症候群、 多発性外骨腫など

レックリングハウゼン (von Recklinghausen) 病

皮膚と神経を中心に多臓器に神経線維腫という腫瘍をおこす遺伝病が神経線維腫症です。これを 2 型にわけ、神経線維腫や色素斑 (しみ) など皮膚症状が強い I 型をレックリングハウゼン病とよびます。II 型は両側聴神経 (音を感じる耳の神経) 腫瘍や髄膜腫などの中枢神経病変が主体です。

発症は約 3,000 人に 1 人の頻度で、ほとんどは I 型です。約半分は両親のどちらかが遺伝性に発病し、残りの半分は、両親ともに正常で突然変異により発病した患者さんです。人種や男

女による頻度の差はありません。II 型の頻度は 37,500 人に 1 人です。

I 型の原因は 17 番染色体に存在する *NF1* 遺伝子で作るニューロフィブロミンという蛋白の異常です。この蛋白は生理的に細胞の増殖信号を適切に消す働きがあり、異常蛋白がこの増殖信号を正しく消せなくなることで病気がおこると考えられています。II 型は 22 番染色体に存在する遺伝子で作るシュワノミンという蛋白の異常が原因です。この蛋白は細胞内の情報伝達などに重要で、腫瘍の発生を抑制する働きがあります。

遺伝は、常染色体優性という遺伝形式をとります。ヒトの染色体の数は XX (女) と XY (男) の各 2 本の性染色体を含めて 46 本です。性染色体以外の 44 本は両親から 1 本ずつ受け継いだ 2 本の対です。約 3 万個の遺伝子が、対になった染色体にそれぞれ 1 個ずつ (1 対、計 2 個) あり、*NF1* 遺伝子は 17 番染色体に 2 個あります。仮に父親が I 型だと、片方の遺伝子異常のため症状がでます。子どもたちは両親の 2 個の遺伝子のうち 1 個ずつを受けつぎますが、このとき、父親の異常な遺伝子をもらうと I 型になり、もらわなければ正常です。従って両親のいずれかが I 型の場合、その子どもには 2 分の 1 の確率で遺伝します。二番目の子どもも確率は 2 分の 1 です。

I 型の主な症状は皮膚にできる色素斑や神経線維腫、目、骨の異常などです。神経線維腫は神経系の細胞や線維性組織、細い血管などから構成される良性腫瘍で、できはじめの時期や数に個人差はありますが、生後すぐにはみられず、思春期頃から少しずつはっきりしてきます。ミルクコーヒー色の色素斑はカ

フェオレ斑と呼ばれ、生まれた時すべての患者さんにありますが、健常な人にも数個ぐらいはみられます。このため、このカフェオレ斑が何個あるかが診断に重要です。成人では 1.5cm 以上、子どもでは 0.5cm 以上のものが 6 個以上あれば I 型の可能性が高いといえます。腋などの擦れるところのそばかす様色素斑も特徴的です。

現在、I 型を完全に直す治療法はありませんが、さまざまな症状に対処できます。小児科だけでなく、症状に応じて皮膚科や形成外科、眼科、また骨格異常などは整形外科など専門医の定期診察を受けることが大切です。神経線維腫が大きく出血する場合や、小さくても数が多く気になるときには手術でとれます。色素斑はレーザー治療をすることもあります。側彎で脊椎の曲りが強いときは手術も可能です。神経線維腫の悪性化は 2%（成人で 4.2%）とまれですが、線維肉腫、扁平上皮がん、悪性神経鞘腫などがあります。小児では若年型慢性骨髄性白血病との関連が注目されています。神経線維腫が多発し美容的問題を抱えたり、結婚して子どもができる時に悩むこともあります。患者さんの多くは社会人として普通の生活をされています。II 型に伴う腫瘍はほとんどが良性ですが、最も問題になるのは手術が必要な聴神経鞘腫です。進行速度に個人差はありますが、大きくなると聴力だけでなく生命の危険性もでてきます。一方、腫瘍摘出後、多くの場合聴力がなくなり、顔面神経麻痺を合併することもあります。小さいうちに手術すれば、合併症の危険性は低く、聴力温存の可能性もあります。ガンマーナイフなどの放射線手術も小さな腫瘍には有効ですが、聴力の温存率は高

くないようです。

・フォン・ヒッペル・リンドウ

(von Hippel-Lindau:VHL)病

網膜や小脳などの血管に腫瘍が多発する常染色体優性の遺伝病です。4~5万人に1人とまれですが、素因をもっている人が一生のうちに病気を発症する割合(浸透率)はほぼ100%と考えられています。のう胞や小さな血管に富む腫瘍(血管腫)が若い頃からからだのいろいろな部位にたくさん発生します。網膜、小脳および脊髄にできるものは血管芽腫と呼ばれ、褐色細胞腫、腓腫瘍、腎がんなど良性と悪性のいずれもあります。

原因は3番染色体に存在するVHL遺伝子の変異です。VHL遺伝子はがん抑制遺伝子で、正常では細胞の増殖を抑える働きがあります。父親と母親から受け継いだ2つのVHL遺伝子のうち、片方に傷が入っても何も起こりませんが、もう片方にも傷が入ると腫瘍化が始まります。VHL病の患者さんは生まれた時、すでに片方のVHL遺伝子に傷が入っていますので、遺伝的に腫瘍を発症しやすいことになります。

2つの病型に大別され、遺伝子検査でも区別されます。I型は約80%を占め、褐色細胞腫(血圧を上げるカテコラミンを出す腫瘍)を発症せず、II型は残りの20%を占める褐色細胞腫ができるタイプです。日本では褐色細胞腫が比較的少なく腎病変が目立つようです。常染色体優性遺伝なので子どもには男女の関係なく50%の確率で体質が受け継がれます。患者さんの8割は罹患した親からの遺伝で、残りの2割は両親ともに正常で、突

然変異により発症します。網膜の血管芽腫は 10 歳前後で発症し、半数以上の患者さんにみられます。中枢神経の血管芽腫は 20 歳頃に、褐色細胞腫は II 型家系の 20 歳以降に多くなります。腎がんは 30 歳代後半に発症し、50% 以下の頻度です。

・リフラウメニ (Li-Fraumeni) 症候群 (LFS)

脳腫瘍、乳がん、白血病などの悪性腫瘍が若年から患者さん自身と家系内に発生するまれな常染色体優性遺伝病です。横紋筋肉腫など軟部組織の肉腫、骨肉腫、副腎皮質がんのほか、黒色腫、性腺胚細胞腫、肺がん、膵がん、前立腺がんなどさまざまな腫瘍をおこします。17 番染色体に存在するがん抑制遺伝子 *p53* の変異が原因で、変異のある LFS1 とない LFS2 に分けられます。典型的な LFS の患者さんは 45 歳前に肉腫を発症し、一親等内に 45 歳前に何らかのがんを発症した血縁者がいて、さらにもうひとり二親等内に 45 歳前にがん、あるいは年齢に関係なく肉腫を発症した血縁者がいます。LFS 様症候群の患者さんは小児がん、あるいは 45 歳前に肉腫、脳腫瘍か副腎皮質がんを発症し、かつ二親等内に、年齢に関係なく LFS に典型的な腫瘍を発症した血縁者と、さらに 60 歳前に同様ながんを発症した血縁者がいます。LFS の患者さんの 70% と LFS 様患者さんの 40% に *p53* 変異がみつかります。この変異をもつ女性のほうが男性よりがんを発症する危険性が高いようです。がんと診断された LFS 家系内の 15% が第 2 のがんを、4% が第 3 のがんを、そして 2% が第 4 のがんを発症すると報告されています。第 1 がんの診断から 30 年で、半数以上が第 2 がんを発症するようです。

．遺伝性骨髄不全症

さまざまな奇形徴候をもつまれな先天性造血不全症候群で、骨髄異形成症候群や白血病に移行するものが少なくありません。近年、ファンコニ貧血などいくつかの原因遺伝子がみつかっています。遺伝子異常は、生殖（胚）細胞にあるので、血液の細胞と体を構成する他の細胞のいずれにも異常をきたし、貧血と発生異常が起こると考えられます。ファンコニ貧血は白血病移行の頻度が高く、さらに肉腫など血液以外のがんの発症頻度も高くなります。先天性角化異常症は爪や皮膚の特徴的な変化と免疫不全を伴いますが、これも年齢とともにがんを合併する頻度が高くなります。ダイヤモンドブラックファン貧血は乳児期からの貧血と先天性心臓病が特徴で、白血病への移行は極めてまれですが、骨肉腫発症の危険性があります。ファンコニ貧血と同様な DNA 修復異常を基本病態にもつ、通常は貧血のないブルーム症候群、毛細血管拡張性失調症、色素性乾皮症など（P2. 表 1）の患者さんは、抗がん剤や放射線に対する感受性が高く、急性期の副作用や晩期の二次がんの発症に注意が必要です。

．原発性免疫不全症

原発性免疫不全症は免疫系を構成する好中球、リンパ球、免疫グロブリン、補体などの数（量）や機能に遺伝的異常のある 100 以上の疾患群です。患者さんは病原性の低い病原体の感染症にかかり、重症化しやすくなります。悪性腫瘍の合併頻度は免疫不全のない同年齢の人に比べ 50～100 倍とされます。悪性リンパ腫が最も多く 6 割を占め、胃がんと白血病がこれに続き

ます。悪性リンパ腫では、非ホジキン型とホジキン型いずれのリンパ腫にも EB ウイルスの関与が大きいようです。DNA 修復に関与する *ATM* 遺伝子異常による毛細血管拡張性失調症は最もがんを合併しやすく、リンパ腫では 750 倍以上、白血病では 500 倍以上です。胃がんなどの消化器系がんは分類不能型免疫不全症や IgA 欠損症などの抗体不全で高頻度にみられます。消化管に豊富な分泌型 IgA が欠損すると、消化管上皮に持続感染がおこり過形成が生じてがん化につながると推定されます。家族性血球貪食症候群はリンパ球の恒常性維持に必要な細胞傷害性顆粒（パーフォリンなど）に異常のある免疫遺伝病です。ウイルス感染などをきっかけに高熱や血球減少がおこる重篤な病気で、腫瘍ではありませんが抗がん剤や造血幹細胞移植を必要とし、従来は悪性細網症ともいわれていました。

（大賀 正一 九州大学大学院医学研究院成長発達医学小児科）

財団法人がんの子供を守る会 発行：2007年7月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋 1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccaj-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます（<http://www.ccaj-found.or.jp>）。

カット：永井泰子