

201128225A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群の実態調査及び  
悪性腫瘍の発症予防法と治療法の確立に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 船 戸 道 徳

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群の実態調査及び悪性腫瘍の発症予防法と  
治療法の確立に関する研究

研究代表者 船戸道徳（岐阜大学医学部附属病院小児科）…………… 1

（資料）Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群について  
実態調査二次調査用紙

## II. 分担研究報告

1. Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群の実態調査について

船戸道徳（岐阜大学医学部附属病院小児科）…………… 17

2. 本邦の小児血液・固形腫瘍登録からみた Li-Fraumeni 症候群と  
その類縁症候群の実態

鶴澤正仁（愛知医科大学医学部小児科）…………… 21

3. Li-Fraumeni 様症候群より同定されたスプライス変異 p53 の機能解析

水谷修紀（東京医科歯科大学発生発達病態学分野）…………… 23

4. 若年発症多重癌に関する TP53 遺伝子変異の研究

小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）…………… 26

5. 染色体脆弱症候群のリンパ腫にみられた p53 遺伝子変異

金子英雄（国立病院機構長良医療センター臨床研究部）…………… 28

6. iPS 細胞技術を用いた Li-Fraumeni 症候群の病態解明に向けた研究

長船健二（京都大学 iPS 細胞研究所）…………… 31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 37

# I. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

Li-Fraumeni症候群とその類縁症候群の実態調査及び  
悪性腫瘍の発症予防法と治療法の確立に関する研究

研究代表者 船戸道徳 岐阜大学医学部附属病院小児科 臨床講師

研究要旨

Li-Fraumeni症候群は家族性腫瘍症候群の一つで希少な難治性疾患である。臨床診断基準はすでに定義されており、原因の多くもTP53遺伝子の異常と判明しているが、悪性腫瘍の発症予防法やその治療法はいまだに確立しておらず、極めて予後不良である。本研究班ではこの問題の解決に向けて、実態調査による患者解析や患者疾患特異的iPS細胞を用いた基盤研究等を開始した。一方で、本症候群の患者は正確な診断により遺伝的な面と癌治療の面との双方から精神的負担を受けることになる。しかし、こうした特殊な患者に対する支援体制は現在までのところ十分に整備されているとは言えない。今回、本症候群の患者家族の支援を目指し、その支援システムの構築に向けた準備を開始した。

今後さらに本研究を進め、悪性腫瘍の発症予防法や治療法の確立、さらには患者支援システムの整備により本症候群の患者のQOLや予後の改善を目指したいと考えている。

研究分担者

小島勢二 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・教授  
鶴澤正仁 愛知医科大学医学部小児科・教授  
水谷修紀 東京医科歯科大学小児科・教授  
金子英雄 国立病院機構長良医療センター臨床研究部・部長  
長船健二 京都大学iPS細胞研究所・准教授  
研究協力者  
松井永子 岐阜大学医学部附属病院小児科・講師  
近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学・教授

齢を問わない肉腫患者がある。

Li-Fraumeni 様症候群の定義（Birch による）：発端者が 45 歳未満に小児がんもしくは肉腫、脳腫瘍、副腎皮質癌と診断され、かつ一度もしくは二度近親者に年齢を問わない典型的な Li-Fraumeni 症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、または白血病）を有する患者があり、かつ一度もしくは二度近親者に 60 歳未満で診断された癌患者がある。

Li-Fraumeni 様症候群の定義（Eele による）：発端者が 45 歳未満に Li-Fraumeni 症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、または白血病）と診断され、かつ一度もしくは二度近親者の 2 人に年齢を問わない Li-Fraumeni 症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、または白血病）を有する患者がある。

本症候群の原因については約 70% の Li-Fraumeni 症候群と約 20% の Li-Fraumeni 様症候群の患者において体細胞の TP53 遺伝子の異常が報告されている。しかしながら、現在までにその発癌メカニズムや予防法は解明されておらず、さらに臨床現場では常に薬剤耐性や二次癌等の問題を抱えるため、治療方針に難渋し、患者の生命予後も極めて不良である。また、家族内で TP53 遺伝子解析を行うことで、患者の

A. 研究目的

Li-Fraumeni 症候群は家族性に癌を多発する遺伝症候群の一つで、常染色体優性遺伝の形式をとる。古典的な Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群である Li-Fraumeni 様症候群の二つの病型が知られており、以下のような臨床診断基準に基づいて診断される。

Li-Fraumeni 症候群の定義：発端者が 45 歳以前に肉腫と診断され、かつ一度近親者に 45 歳未満に診断された癌患者があり、かつ一度もしくは二度近親者に 45 歳未満の癌患者あるいは年

みならず発癌前の健康な保因者が判明する場合も存在するため、患者家族の精神的負担は非常に大きいものとなっている。

本研究の目的は、この希少な難治性疾患である Li-Fraumeni 症候群と Li-Fraumeni 様症候群に関して

- ①本邦での実態調査（患者数、癌種、発癌年齢、治療経過、生命予後、患者支援や QOL 等）
- ②正確な診断システムの構築
- ③発癌予防及び癌治療に関する指針の確立
- ④患者家族の支援システム（遺伝子検査及び遺伝カウンセリングの指針等）の確立

の4つを目指し、本症候群のQOLや予後の改善、さらには2007年策定の「がん対策推進基本計画」におけるがんによる死亡者数の減少とすべてのがん患者及びその家族の苦痛の軽減並びに療養生活の質の維持向上に繋げたいと考えている。

## B. 研究方法

### ① 本邦における Li-Fraumeni 症候群及び Li-Fraumeni様症候群の実態調査

小児科専門医施設の517小児科と都道府県がん診療連携拠点病院51施設及び地域がん診療連携拠点病院338施設のLi-Fraumeni症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、白血病）を治療すると考えられる2309診療科（内科、外科、整形外科、脳神経外科、血液内科、内分泌内科、乳腺外科など）を対象に調査用紙を送付し、これまでに診断したLi-Fraumeni症候群及びLi-Fraumeni様症候群の有無をアンケート形式で実態調査を行う。

さらに、これまでにLi-Fraumeni症候群及びLi-Fraumeni様症候群の診療を行った経験を有する施設には、引き続き、二次調査用紙を用いてアンケート形式で詳細な患者経過を調査する。

一方で、より正確な頻度を明らかにする目的で、2008年から2010年の3年間に日本小児血液学会および日本小児がん学会に登録された小児血液腫瘍および小児固形腫瘍のデータベースからLi-Fraumeni症候群とLi-Fraumeni様症候群の頻度を調査する（鶴澤ら）。

### ②正確な診断システムの構築

患者及びその家族を対象に、末梢血からゲノムDNAを抽出し、直接シーケンス法にてTP53遺伝子の塩基配列を解読する。

### ③発癌予防及び癌治療に関する指針の確立

指針の確立に向けて、患者解析と基盤研究を行う。患者解析では一次調査に引き続いて行う二次調査の患者の経過を詳細に解析する。

基盤研究ではまず、生命科学のタイムマシンと言われるiPS細胞技術を用いてLi-Fraumeni症候群患者から疾患特異的iPS細胞を樹立する。その後、この患者iPS細胞から分化誘導した血液細胞や神経細胞を用いて、悪性腫瘍発症の試験管内モデルを構築し、発癌機構の解析を行う（長船ら）。また、Li-Fraumeni様症候群患者から新規に見出されたスプライス変異のp53への影響を細胞生物学的検討により解析する（水谷ら）。さらに実際の患者からの腫瘍組織等を用いてTP53遺伝子の変異解析および発癌機構や癌の転移機構の解明を目指す（小島ら、金子ら）。

### ④患者家族の支援システム（遺伝子検査及び遺伝カウンセリングの指針等）の確立

支援システム確立に際して、まずは本症候群の実態調査とともに上記の全2826診療科を対象に遺伝に関する専門医の有無と癌治療の専門カウンセラーの有無をアンケート調査する。さらに、現在までにLi-Fraumeni症候群及びLi-Fraumeni様症候群の診療を行った経験を有する施設を対象に行われる二次調査にて本症候群の患者のカウンセリングの状況を調査する。その後、そのカウンセリング状況を参考に

- 1)遺伝子診断による精神的影響
- 2)保因者として将来の発癌に対する精神的影響
- 3)発癌後の治療や死に対する精神的影響
- 4)健常家族の精神的影響

について指針を作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）等の規定に基づき、岐阜大学及び各研究分担施設の倫理審査委員会の審査を受けて行われる。研究対象者には、患者本人と代諾者へ

説明文及び同意文書を用いて、本研究の目的・方法・利益・不利益について直接説明し、同意書にて同意を得る。患者本人が16歳以下である場合は、代諾者からも同意書を取得する。また、研究に参加する患者に対しては、個人の人権を擁護し、個人情報厳重に保護され、連結可能匿名化にて研究を行う。

患者iPS細胞樹立においても岐阜大学及び京都大学の倫理審査委員会（ヒト遺伝子解析研究を含む）の審査を受けて行われる。樹立するヒト幹細胞の取り扱いに関しては、厚生労働省からの「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の改正」に従って、研究を施行する。

### C. 研究結果

#### ①Li-Fraumeni症候群及びLi-Fraumeni様症候群の実態調査

2011年10月から11月の期間に小児科専門医施設と都道府県がん診療連携拠点病院及び地域がん診療連携拠点病院の全2826診療科を対象にアンケート調査を行った。結果、1435診療科（回答率50.8%）より回答があり、現在までにLi-Fraumeni症候群20家系とLi-Fraumeni様症候群17家系（ともに疑いを含む）が診断されていた。診断したことがあると回答した24施設中小児科専門医施設は9施設で、都道府県がん診療連携拠点病院は12施設、地域がん診療連携拠点病院9施設であった。また、病院機能別にみると13施設は大学病院であり、その他には国立病院機構3施設、県立がんセンター3施設やこども病院1施設が含まれていた。診療科別では小児科（小児血液腫瘍科を含む）が9診療科、整形外科（骨軟部腫瘍科を含む）が6診療科、乳腺内分泌科が4診療科、脳神経外科が3診療科、血液内科1診療科であった。

二次調査については、2011年11月から調査を開始し2012年2月29日までに24施設中15施設（回答率62.5%）から回答があり、診断基準を満たしていない症例や精神的疾患の合併等により同意が得られなかった3家系を除いて、これまでにLi-Fraumeni症候群2家系とLi-Fraumeni様症候群5家系の患者経過をまとめることが出来た。（図1,2）

まず、発端者の発癌年齢は1～20歳までと広範囲であったが、癌種については3例が副腎皮質癌で、4例が肉腫であった。家族歴においてもLi-Fraumeni症候群関連悪性腫瘍の発症が目立ったが、胃癌や大腸癌、肝臓癌なども認められた。悪性腫瘍の発症が3世代にわたる2家系では表現促進現象が認められた。予後については発端者7例のうち5例がすでに死亡していた。また、5年以上生存したのは1例で複数の悪性腫瘍を発症していた。

TP53遺伝子の解析についてはLi-Fraumeni症候群1家系とLi-Fraumeni様症候群4家系で異常が認められ、いずれもDNA結合サイトの異常であった。生存している2例はいずれもスプライス変異であった。

鶴澤らによる小児血液・固形腫瘍疾患登録に基づいた調査においては3年間に計5935例の登録があり、固形腫瘍登録の2例(0.06%)でLi-Fraumeni症候群の基礎疾患登録があった。

#### ②正確な診断システムの構築

診断システムの構築においては、Li-Fraumeni症候群1家系とLi-Fraumeni様症候群1家系において、TP53遺伝子のそれぞれc.839G>T,p.Arg280Ileとc.733G>A,p.Gly245Serをともにヘテロ接合性に見出した。また、他施設より依頼のあったLi-Fraumeni症候群の疑いのある患者の解析にてc.215C>G,p.Pro72Argをホモ接合性に確認した。

#### ③発癌予防及び癌治療に関する指針の確立

Li-Fraumeni様症候群の患者（21歳女性、エナメル上皮肉腫と急性リンパ性白血病の既往、TP53遺伝子p.Gly245Ser異常）から線維芽細胞を作製し、エピゾーマルベクターによる初期化誘導6因子(OCT3/4, SOX2, KLF4, L-MYC, LIN28, p53shRNA)の遺伝子導入を行い、iPS細胞株を樹立した。現在までにヒトES細胞と同様の未分化マーカーの発現、胚様体や奇形腫形成による多分化能及び、胚体内胚葉への分化誘導能を確認した。（図3）

また、水谷らにより、新規に同定されたスプライス変異は通常報告されている遺伝子変異の優性阻害効果ではなく機能的喪失型変異によるハプロ不全を起こすことが確認された。さらに

このハプロ不全により軽微な表現型となる可能性が示唆された。

小島らは若年発症の多重癌症例において従来の方法では検出が困難なTP53遺伝子変異をレーザーマイクロダイゼクション法により変異を見出した。また、金子らはBloom症候群の再発B細胞リンパ腫において、原発巣には認められないTP53遺伝子の変異を転移巣で見出した。

#### ④患者家族の支援システム（遺伝子検査及び遺伝カウンセリングの指針等）の確立

本症候群の実態調査とともに上記の全2826診療科を対象に遺伝に関する専門医の有無と癌治療の専門カウンセラーの有無についてアンケート調査を行った。遺伝に関する専門医と癌治療の専門カウンセラーが存在すると答えた施設は、小児科専門医施設ではそれぞれ27.3%と13.5%、都道府県がん診療連携拠点病院では62.0%と56.0%、地域がん診療連携拠点病院では14.2%と36.2%の結果であった。遺伝専門医と癌治療の専門カウンセラーがともに存在する施設は小児科専門医施設で16施設（7.7%）、都道府県がん診療連携拠点病院で17施設（34.0%）、地域がん診療連携拠点病院では30施設（9.5%）であった。（図4）

また、二次調査にてLi-Fraumeni症候群2家系とLi-Fraumeni様症候群5家系の患者経過の中で遺伝についてのカウンセリングが行われたのは5例で、癌治療についてのカウンセリングが行われたのは3例であった。遺伝についてのカウンセリングでは遺伝に関する専門医が行うケースもみられたが、癌治療についてはすべて主治医により行われていた。（図1）

#### D. 考察

今回、1990年にLi-Fraumeni症候群が報告されて以来約20年間に、本邦で診断されたLi-Fraumeni症候群及びLi-Fraumeni様症候群の全国実態調査を施行した。結果、Li-Fraumeni症候群20家系とLi-Fraumeni様症候群17家系（ともに疑いを含む）が判明した。診断したことがありと回答した24施設中21施設が大学病院及び国立病院機構等のTP53遺伝子の解析等を含めた検査が可能と考えられる施設であったため、本

症候群の診断システムの問題や認知度等により実際には診断に至っていない本症候群がさらに存在する可能性も考えられた。また、二次調査でまとめることが可能であったLi-Fraumeni症候群2家系とLi-Fraumeni様症候群5家系の家族内解析により、44.4%が40歳までに悪性腫瘍を発症し、88.9%が70歳までに悪性腫瘍を発症していた。このことはこれまでの報告と同様に本症候群では高い悪性腫瘍の発症リスクがあることを示していると考えられた。

遺伝子解析ではLi-Fraumeni症候群1家系とLi-Fraumeni様症候群5家系で異常が認められ、このうち3家系はミスセンス変異で、2家系がイントロン内での1塩基置換によるスプライス変異であった。

発癌要因や治療法の確立については、現時点での症例数で結論を出すことは困難であるが予後が極めて悪い事は確認出来た。

患者支援システムにおいては、本症候群では少なくとも遺伝的側面と癌治療の側面の2方向からの支援が必要となるが、整備された体制があると考えられる都道府県がん診療連携拠点病院においても遺伝専門医と癌治療の専門カウンセラーの両方が配置されているのはわずか34.0%であった。また、実際の診療ではこれらの支援の中心を主治医が行っていることも判明し、主治医の負担が考えられた。今回の調査では実際に本症候群の2例において精神的疾患の合併のあることが判明しており、あらためて両方向からのカウンセリングシステムの迅速な整備の必要性を痛感した。

#### E. 結論

①Li-Fraumeni症候群2家系とLi-Fraumeni様症候群5家系を解析し、高い悪性腫瘍の発症リスクと極めて予後不良であることを確認した。

②TP53遺伝子の解析では全7家系中3家系でDNA結合サイトのミスセンス変異を認め、2家系でスプライス変異を認めた。

③Li-Fraumeni様症候群の患者（TP53遺伝子p.Gly245Ser異常）から疾患特異的疾患iPS細胞の樹立を開始した。

- ④本邦においてLi-Fraumeni症候群の患者支援体制が整っている施設はわずかであった。 3. その他  
該当なし
- ⑤今後さらに研究を進め、悪性腫瘍の発症予防法や治療法の確立、さらには患者支援システムの整備が必要であると痛感した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kubota K, Ozeki M, Orii K, Kaneko H, Kondo N. Successful treatment of pediatric immune thrombocytopenic purpura associated with ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 2011 3:771-773.
2. Funato M, Kaneko H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Orii K, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Pediatric acute lymphoblastic leukemia mimicking Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int.* 2011 53:766-768.
3. Kato Z, Sasai H, Funato M, Asano T, Kondo N. Acute cerebellitis associated with rotavirus infection. *World J Pediatr.* 2011 in press.
4. Funato M, Kaneko H, Ohkusu K, Sasai H, Kubota K, Ohnishi H, Kato Z, Fukao T, Kondo N. Refractory chronic pleurisy caused by *Helicobacter equorum*-like bacterium in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Microbiol.* 2011 49:3432-3435.
5. An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis. *Int J Mol Med.* 2011 27:795-801.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

図1 Li-Fraumeni症候群及びその類縁症候群の実態調査

診断	年齢	生死	性別	家族歴	初発癌	発癌年齢	二次癌	遺伝子解析	遺伝	癌治療	
1	LFS	3	死亡	男	父方祖母・乳癌、父・平滑筋肉腫、父の姉・乳癌	横紋筋肉腫	1	なし	未施行	なし	なし
2	LFS	5	死亡	女	母方祖父・胃癌(41)胆管癌(77)、母・脳腫瘍(37)、母の姉・白血病(13)、母の妹・大腸癌(21)	線維肉腫	3	なし	p. Arg280Ile	主治医	なし
3	LFL	4	死亡	女	母方祖母・乳癌(48*)、母・乳癌(35*)、兄・髄芽腫(9*)	副腎皮質癌	2	なし	なし	主治医	主治医
4	LFL	21	死亡	女	母・乳癌(38*)、姉・骨肉腫(17*)	副腎皮質癌	20	なし	p. Leu194Pro	専門医	なし
5	LFL	3	生存	男	父方祖母・乳癌(55)、兄・肝芽腫(2)	副腎皮質癌	3	なし	c.375+2G>A	専門医・主治医	なし
6	LFL	21	死亡	女	父方祖父・胃癌(50)、父方祖母・肝臓癌(68)、父・胃癌(44)	エナメル上皮肉腫	10	あり(ALL)	p.Gly245Ser	専門医・主治医	主治医
7	LFL	19	生存	女	父方祖父・肺癌(70)、父方祖母・乳癌(45)母方祖父・肺癌(70)、母方祖母・子宮頸癌(56)	骨肉腫	15	なし	G>A in intron6	なし	主治医

家族歴()内は診断時年齢 \*は死亡時年齢

LFS:Li-Fraumeni症候群 LFL:Li-Fraumeni様症候群 遺伝:遺伝カウンセリング 癌治療:癌治療のカウンセリング ALL:急性リンパ性白血病

図2 実態調査で判明したその他の症例一覧

診断	年齢	生死	性別	家族歴	初発癌	発癌年齢	二次癌	遺伝子解析	遺伝	癌治療	
8	(LFS)	44	死亡	男	父・胃癌(45*)、母・乳癌(42*)、兄・肺癌(33*)	胃癌	44	なし	p. Arg273His	なし	主治医
9	(LFL)		死亡	男	父・骨肉腫(60*)、兄・肝臓癌と大腸癌(53*)、姉・乳癌と骨腫瘍(51*)	肺癌	40	あり(大腸癌、脳腫瘍)	未施行	なし	不明
10	(LFL)	44	生存	女	父・咽頭癌(64)、弟・原発不明癌(20)	大腸癌	33	あり(神経膠腫、子宮頸癌)	未施行	専門医	主治医
11		16	死亡	男	父・骨肉腫(26)、妹・変異キャリアー	骨肉腫	9	あり(肺癌)	c.16bpdup in exon8	主治医	主治医
12		9	生存	女	父方祖父・大腸癌(55)	骨肉腫 肝臓癌	8	なし	あり	専門医	なし

家族歴()内は診断時年齢 \*は死亡時年齢

LFS:Li-Fraumeni症候群 LFL:Li-Fraumeni様症候群 遺伝:遺伝カウンセリング 癌治療:癌治療のカウンセリング

図3 樹立を開始した患者iPS細胞



図4 Li-Fraumeni症候群及びその類縁症候群の患者支援体制の実態調査

	小児科専門医 研修施設	JPLSG 参加施設	都道府県がん 診療拠点病院	地域がん 診療拠点病院
総施設数	517	162	51	338
遺伝に関する専門医				
回答施設数	316	93	50	316
在籍施設数	85(27.3%)	53(57.0%)	31(62.0%)	45(14.2%)
癌治療のカウンセラー				
回答施設数	208	91	50	315
在籍施設数	28(13.5%)	20(22.0%)	28(56%)	114(36.2%)
双方の在籍施設数	16(7.7%)	13(14.2%)	17(34%)	30(9.5%)

JPLSG: 日本小児白血病リンパ腫研究グループ

## Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群について

### 1. 概要

Li-Fraumeni 症候群は家族性に癌を多発する遺伝症候群の一つで、常染色体優性遺伝の形式をとる。古典的な Li-Fraumeni 症候群とその類縁症候群である Li-Fraumeni 様症候群の二つの病型が知られており、以下のような臨床診断基準に基づいて診断される。

Li-Fraumeni 症候群の定義：発端者が 45 歳以前に肉腫と診断され、かつ一度近親者に 45 歳未満に診断された癌患者があり、かつ一度もしくは二度近親者に 45 歳未満の癌患者あるいは年齢を問わない肉腫患者がある。

Li-Fraumeni 様症候群の定義 (Birch による)：発端者が 45 歳未満に小児がんもしくは肉腫、脳腫瘍、副腎皮質癌と診断され、かつ一度もしくは二度近親者に年齢を問わない典型的な Li-Fraumeni 症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、または白血病）を有する患者があり、かつ一度もしくは二度近親者に 60 歳未満で診断された癌患者がある。

Li-Fraumeni 様症候群の定義 (Eele による)：発端者が 45 歳未満に Li-Fraumeni 症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、または白血病）と診断され、かつ一度もしくは二度近親者の 2 人に年齢を問わない Li-Fraumeni 症候群関連悪性腫瘍（肉腫、乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、または白血病）を有する患者がある。

Chompret の Li-Fraumeni 症候群 / TP53 検査診断基準：発端者が 46 歳未満で Li-Fraumeni 症候群関連腫瘍の範囲に入る腫瘍（軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌、白血病、細気管支肺胞上皮癌）があり、かつ一度もしくは二度近親者に 56 歳未満で Li-Fraumeni 症候群関連腫瘍（発端者が乳癌の場合は乳癌以外）があるか、または発端者に多発性腫瘍（多発性乳腺腫瘍を除く）があり、その内の二つが Li-Fraumeni 症候群関連腫瘍であり、かつ最初の発症が 46 歳未満であるか、または家族歴に関わりなく、発端者が副腎皮質癌あるいは脈絡叢腫瘍と診断された。

### 2. 疫学

Li-Fraumeni 症候群は非常にまれで、世界での報告は 400 家系に満たない。しかしながら、最近のデータでは原因遺伝子である TP53 遺伝子の異常が 2 万分の 1 程度の高頻度で認められる可能性が示唆されている。

### 3. 原因

現在のところ、Li-Fraumeni 症候群と Li-Fraumeni 様症候群に関連が確認されている遺伝子は TP53 遺伝子のみである。Li-Fraumeni 症候群の約 70% の患者と Li-Fraumeni 様症候群の約 20% の患者は生殖細胞系列にこの TP53 遺伝子の異常を有し、本症候群の主たる要因と考えられている。

### 4. 症状

Li-Fraumeni 症候群の患者は一般より若い年齢で癌を発症するリスクが高く、そのリスクは 30 歳までに 50% の患者が発癌し、60 歳までに 90% 以上の患者が発癌すると報告されている。また、本症候群は多発性に原発癌を生じるリスクも高く、57% の患者が 2 種の癌を発症し、38% の患者が 3 種の癌を発症すると推測されている。中心的な癌は、軟部組織肉腫、骨肉腫、閉経前乳癌、脳腫瘍、副腎皮質癌であり、Li-Fraumeni 症候群関連腫瘍全体の約 80% を占める。

### 5. 治療法

Li-Fraumeni 症候群関連腫瘍は放射線治療を最小限にとどめて、通常の治療を行う。ただし、乳癌の場合は、放射線治療を回避する目的で乳腺腫瘍摘出術よりも乳房切除術が推奨されている。また、TP53 遺伝子の異常を有する女性に対しては、予防的乳房切除術も選択肢の一つとなっている。

# Li-Fraumeni 症候群および Li-Fraumeni 様症候群実態調査（二次調査用紙）

以下の各質問につきまして、ご回答をお願いいたします。

貴施設名： \_\_\_\_\_  
貴診療科： \_\_\_\_\_ 科  
記載年月日：平成 23 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日  
記載者氏名： \_\_\_\_\_  
E-mail： \_\_\_\_\_

1. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）情報についてお答え下さい。

患者イニシャル（名、姓）：

性別： 男 ・ 女

現在（または死亡時）の年齢： \_\_\_\_\_ 歳

生存の有無： 生存 ・ 死亡

生年月日：昭和・平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

血族結婚： 有 ・ 無

家族歴：父方 祖父  
祖母  
母方 祖父  
祖母  
父  
母  
兄弟・姉妹

その他（叔父、叔母、甥、姪など）

記入例)

H. H

男 ・  女

21 歳

生存 ・ 死亡

昭和 ・ 平成 2 年 10 月 5 日

有 ・  無

胃癌（50 歳）

肝臓癌（68 歳）

髄膜腫（40 歳）胃癌（44 歳）

2. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）の最初の悪性腫瘍についてお答え下さい。

主訴：

記入例)

歯痛

発症時の年齢：

10 歳

発症に関与したと考えられる要因（放射線、喫煙など）：

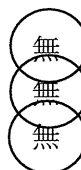
不明

診断名：

エナメル上皮肉腫

病期：隣接臓器への浸潤	有	・	無
リンパ節転移	有	・	無
遠隔転移	有	・	無

有	・	無
有	・	無
有	・	無



治療経過：

口腔外科的に全摘。  
その後、オンコビン®、エンドキサン®、ピラルビシン®、シスプラチン®を用いた多剤併用化学療法を 3 クール施行。

3. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）の二回目以降の悪性腫瘍についてお答え下さい。（三回目以降は本用紙をコピーしてご使用下さい。）

主訴：

発症時の年齢：

発症に関与したと考えられる要因（放射線や抗がん剤など）：

診断名：

病期：病期：隣接臓器への浸潤	有	•	無
リンパ節転移	有	•	無
遠隔転移	有	•	無

治療経過：

記入例)

発熱、倦怠感

16歳

6年前の化学療法。  
3カ月前の下顎骨形成手術。

急性リンパ性白血病  
(B細胞型)

有	•	<input type="radio"/>
有	•	<input checked="" type="radio"/>
有	•	<input type="radio"/>

日本小児白血病研究会 (JACLS) のプロトコルを用いて、多剤併用化学療法施行。維持療法で L-アスパラギナーゼ®による急性膵炎を認めた以外は大きな副作用なく、予定の2年間の治療を終了した。

4. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）の診断の詳細についてお答え下さい。

診断：Li-Fraumeni 症候群 ・ Li-Fraumeni 様症候群

診断の時期：

TP53 遺伝子解析の結果：

家族内の TP53 遺伝子異常：

父方 祖父  
祖母  
母方 祖父  
祖母  
父  
母  
兄弟・姉妹

その他（叔父、叔母、甥、姪など）

その他の遺伝子解析の結果：

家族内でのその他の遺伝子解析の結果：

記入例)

Li-Fraumeni 症候群 ・  
Li-Fraumeni 様症候群  
2 回目の発癌時

p.Gly245Ser (ヘテロ)

父方 祖父  
祖母  
母方 祖父  
祖母  
父 異常あり  
母 異常なし  
兄弟・姉妹  
弟1 異常あり  
弟2 異常なし

その他（叔父、叔母、甥、  
姪など）

未施行

5. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）およびその御家族の遺伝カウンセリングについてお答え下さい。

遺伝カウンセリングは行っておられますか？

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、以下の質問にお答え下さい。

① カウンセリングを担当されているのはどなたですか？（複数回答可）

- ・ 遺伝医学に関する専門医
- ・ 主治医
- ・ 臨床心理士
- ・ その他

② 行われた遺伝カウンセリングにおいて、問題点などがございましたら、お教え下さい。

記入例)

はい ・ いいえ

- ・ 遺伝医学に関する専門医
- ・ 主治医
- ・ 臨床心理士
- ・ その他

・ 検査を行った時点に幼少であった保因者が成人となり、TP53 遺伝子異常の説明時期に困惑した。



6. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）およびその御家族の癌治療におけるカウンセリングについてお答え下さい。

癌治療についてカウンセリングは行っておられますか？

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、以下の質問にお答え下さい。

①カウンセリングを担当されているのはどなたですか？（複数回答可）

- ・ 癌治療のための専門カウンセラー
- ・ 学会認定カウンセラー
- ・ 臨床心理士
- ・ 主治医
- ・ 精神科医
- ・ その他

②行われた癌治療のカウンセリングにおいて、問題点などがございましたら、お教え下さい。

記入例)

はい ・ いいえ

- ・ 癌治療のための専門カウンセラー
- ・ カウンセラー
- ・ 主治医
- ・ 精神科医
- ・ その他

・ 患者にとっては癌治療そのものも負担であるにもかかわらず、遺伝子異常の問題も重なり負担は相当なものであった。

7. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）およびその御家族の癌のスクリーニングについてお答え下さい。

記入例)

患者の二次癌や健常保因者に対して、癌のスクリーニングは行っておられますか？

はい ・ いいえ

はい ・ いいえ

“はい”とお答え頂いた場合、以下の質問にお答え下さい。

①スクリーニングにはどの検査を行っておられますか？（複数回答可）

- ・ 全身 MRI 検査
- ・ 頭部 MRI 検査
- ・ 全身 CT 検査
- ・ 腹部超音波検査
- ・ 血液検査（腫瘍マーカー）
- ・ FDG-PET 検査
- ・ マンモグラフィ
- ・ 乳房 MRI 検査
- ・ 上部消化管内視鏡検査
- ・ 下部消化管内視鏡検査
- ・ 便潜血
- ・ その他

- ・ 全身 MRI 検査
- ・ 頭部 MRI 検査
- ・ 全身 CT 検査
- ・ 腹部超音波検査
- ・ 血液検査（腫瘍マーカー）
- ・ FDG-PET 検査
- ・ マンモグラフィ
- ・ 乳房 MRI 検査
- ・ 上部消化管内視鏡検査
- ・ 下部消化管内視鏡検査
- ・ 便潜血
- ・ その他

②行われた癌のスクリーニングにおいて、問題点などがございましたら、お教え下さい。

・ 未発症の TP53 遺伝子異常の保因者に対しては、明確な癌のスクリーニングシステムが必要と考えられた。

8. 貴診療科で診療された Li-Fraumeni 症候群、または Li-Fraumeni 様症候群の患者（発端者）およびそのご家族の悪性腫瘍の予防法や治療法についてお答え下さい。

予防的に乳房切除術を行われたことはございますか？  
はい ・ いいえ

出生前診断を行われたことはございますか？  
はい ・ いいえ

その他、悪性腫瘍の予防法や治療法についてお気づき点がございましたら、お教え下さい。

記入例)

はい ・  いいえ

はい ・  いいえ

・ 非破壊的造血幹細胞移植を 2 回行ったが、いずれも拒絶された。移植症例について詳しく知りたい。

9. Li-Fraumeni 症候群および Li-Fraumeni 様症候群について、お気づき点がございましたら、お教え下さい。

・ 姉弟内で TP53 遺伝子異常を有するものは軽度知能低下が認められた。

ご多忙の中、ご協力いただき誠にありがとうございました。

問い合わせ先

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 船戸道徳

〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

TEL: 058-230-6386 FAX: 058-230-6387 E-mail: mfunato@mac.com

## Ⅱ. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書