

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究

小児期に発症する遺伝性腫瘍の診療ガイドンス

目次

はじめに.....	1
どのような時に遺伝性腫瘍を疑うか.....	1
小児がん患者における遺伝性腫瘍の頻度.....	1
がんサーベイランスの有用性.....	4
本総説論文について.....	4
1. リー・フラウメニ症候群 (Li-Fraumeni syndrome, LFS)	7
2. 神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis type 1, NF1)	10
3. 遺伝性Wilms腫瘍 (Wilms tumor, WT)・遺伝性肝芽腫 (hepatoblastoma, HB)	12
4. 遺伝性網膜芽細胞腫 (Retinoblastoma, RB)	14
5. 遺伝性神経芽腫 (Neuroblastoma)	17
6. Gorlin 症候群 (Gorlin syndrome)	19
7. ラブドイド腫瘍好発症候群 (Rhabdoid tumor predisposition syndrome 1, RTPS1, Rhabdoid tumor predisposition syndrome 2, RTPS2)	21
8. 遺伝性消化管がん症候群 (Inherited gastrointestinal cancer syndromes)	23
8-1. 家族性腺腫性ポリポーシス (家族性大腸腺腫症) (Familial adenomatous polyposis, FAP)	23
8-2. <i>MUTYH</i> 関連ポリポーシス (<i>MUTYH</i> -associated polyposis, MAP)	23
8-3. Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS)	24
8-4. 若年性ポリポーシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome, JPS)	25
9. 体質性ミスマッチ修復欠損症候群 (Constitutional mismatch repair deficiency Syndrome, CMMRD)	26
10. 多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)	29
11. 多発性内分泌腫瘍症2型 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)	31
12. フォン・ヒッペル・リンドウ病 (症候群) (von Hippel-Lindau disease (syndrome), VHL)	33
13. 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群 (hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome, HPPS)	35
14. 副甲状腺機能亢進症 - 顎腫瘍症候群 (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT) ...	37
15. 白血病素因症候群 (Leukemia-predisposing conditions)	38
16. DNA 修復異常症	41

16-1. 毛細血管拡張性小脳失調症 (Ataxia Telangiectasia, AT)	41
16-2. Nijmegen 断裂症候群 (Nijmegen breakage syndrome, NBS)	41
16-3. Bloom 症候群 (Bloom syndrome, BS)	43
16-4. Rothmund-Thomson 症候群 (Rothmund-Thomson syndrome, RTS)	43
16-5. 先天性角化異常症 (Dyskeratosis congenita, DKC)	44
16-6. ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA)	44
16-7. 色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosa, XP)	45
17. DICER1 症候群 (DICER1 syndrome) ・ 胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)	46
18. RASopathy	49
18-1. Noonan 症候群 (Noonan syndrome, NS)	49
18-2. NS-like with loose anagen hair.....	49
18-3. NS syndrome with multiple lentiginos (Leopard syndrome)	49
18-4. Cardiofaciocutaneous 症候群	49
18-5. Costello 症候群 (Costello syndrome)	49
18-6. Legius 症候群 (Legius syndrome)	50
18-7. CBL 症候群	50
18-8. Schinzel-Giedion 症候群 (Schinzel-Giedion syndrome)	51
18-9. 稀な RASopathy.....	51
19. 小児遺伝性腫瘍のスクリーニング用全身 MRI (Whole body MRI, WB-MRI)	52

はじめに

昨今の遺伝子解析技術の進歩、および、がんクリニカルシーケンスなど網羅的多遺伝子検査の普及により、がん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを有する、すなわち、遺伝性腫瘍と診断される小児の増加が予測される。一部の遺伝性腫瘍において、がんサーベイランスは早期がん発見、さらには、生命予後の改善に繋がることが報告されているが、その方法は実施施設により異なっていることが多く、がんサーベイランス法の真の有用性は未だ明らかにされていない。2016年10月、米国がん学会の分科会として開催された Childhood Cancer Predisposition Workshop に、医師、遺伝カウンセラーなど多職種に及ぶ遺伝性腫瘍のエキスパートが一堂に会し、がん易罹患性遺伝子スクリーニング、診断、治療、フォローアップ、ケアなどを網羅した国際基準を策定した。それらは2017年6、7月に Clinical Cancer Research 誌の Pediatric Oncology Series に17本の総説論文として公開された。これらにはがん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの保有者かつがん未発症者の5%以上が小児期にがんを発症すると予測される遺伝性腫瘍について、その推奨がんサーベイランス法などが提起されている。本邦においても、これらの国際基準を吟味し国内小児遺伝性腫瘍診療ガイドラインを整備する必要がありと考え、2017年4月に「小児期に発症する遺伝性腫瘍に対するがんゲノム医療体制実装のための研究」班を結成した。現在、診療ガイドラインの作成、遺伝カウンセリング法の整備に取り組んでいるが、本研究の一端として、上述の17本の総説論文について、各遺伝性腫瘍における国内エキスパートたちによるレビューワークを行い、推奨がんサーベイランス法を中心にまとめたので報告する。小児期に発症する遺伝性腫瘍診療の一助となることを期待する。

どのような時に遺伝性腫瘍を疑うか

遺伝性腫瘍には Li-Fraumeni 症候群や体質性

ミスマッチ修復欠損症候群などのように放射線照射により二次がんを発症する疾患や、遺伝性白血病のように強力な化学療法を避け、同種造血細胞移植ドナーの早急な探索を要する疾患などがある。また、がんサーベイランスによる早期がん発見が当該患者のみならずその血縁者の生命予後を左右する可能性もあり、小児がん診療に当たる医師は常に遺伝性腫瘍を念頭に置く必要がある。

遺伝性腫瘍の多くは、①同じあるいは同系統のがんの家族歴を有する、②両側性、多巣性、あるいは重複がんを有する、③通常より早い年齢にがんを発症する、④遺伝性症候群に特徴的な身体所見を持つ、⑤家族歴がなくても発症する特徴的な腫瘍を有する、といった背景がある。身体的特徴として、神経線維腫症1型におけるカフエオレ斑、Beckwith-Wiedemann 症候群における巨舌症、PTEN 過誤腫症候群の巨頭症などがあげられる。表0-1にがんの家族歴がなくても遺伝性腫瘍が疑うがん種を示す。DICER1 症候群における胸膜肺芽腫、ラブドイド腫瘍症候群における悪性ラブドイド腫瘍、Li-Fraumeni 症候群における副腎皮質がんなどがある。

小児がん患者における遺伝性腫瘍の頻度

St. Jude-Washington University Pediatric Cancer Genome Project では1,120例の20才未満の小児がん患者を対象に、全ゲノム、または・および、全エクソームシーケンスを行い、常染色体優勢遺伝を呈する遺伝性腫瘍の責任遺伝子60を含む565遺伝子について検討された。95例(8.5%)にがん易罹患性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが検出され、*TP53*(50例)、*APC*(6例)、*BRCA2*(6例)、*NFI*(4例)、*PMS2*(4例)、*RBI*(3例)、*RUNX1*(3例)の順に頻度が高かった。このうち58例については家族歴が解析されたが、がんの家族歴を有する者は23例(40%)であった。一方、欧州では914例の小児・AYA (Adolescents and young adults) がん患者を対象に、全ゲノム、または・および、全エク

表0-1. 家族歴がなくても遺伝性腫瘍を疑う固形腫瘍

中枢神経・末梢神経系腫瘍		
腫瘍	疾患	責任遺伝子
聴/前庭神経鞘腫	神経線維腫症2型 Legius症候群	<i>NF2</i> <i>SPRED1</i>
非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍	ラブドイド腫瘍好発症候群	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>
脈絡叢がん	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
中枢神経血管芽腫	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
悪性末梢神経鞘腫瘍	神経線維腫症1型 ラブドイド腫瘍好発症候群	<i>NF1</i> <i>SMARCB1</i>
髄芽腫 (sonic hedgehog)	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
髄芽腫 (desmoplastic, nodular)	Gorlin症候群	<i>SUFU</i>
神経線維腫	神経線維腫症1型 神経線維腫症2型	<i>NF1</i> <i>NF2</i>
視神経膠腫	神経線維腫症1型	<i>NF1</i>
松果体芽腫	網膜芽細胞腫 DICER1症候群	<i>RB1</i> <i>DICER1</i>
下垂体芽腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
上衣下巨細胞性星細胞腫	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
非中枢神経系固形腫瘍		
腫瘍	疾患	責任遺伝子
副腎皮質がん	Li-Fraumeni症候群 Beckwith-Wiedemann症候群	<i>TP53</i> ch.11p15.5
退形成性横紋筋肉腫	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
基底細胞がん	Gorlin症候群 色素性乾皮症	<i>PTCH1, SUFU</i> <i>DDB2, ERCC1-5, POLH, XPA, XPC</i>
カルシノイド腫瘍	von Hippel-Lindau病 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)	<i>VHL</i> <i>MEN1</i>
心臓横紋筋腫瘍	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
毛様体髄上皮腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
消化管がん	家族性大腸ポリポーシス(FAP) MUTYH関連ポリポーシス Peutz-Jeghers症候群 若年性ポリポーシス 体質性ミスマッチ修復欠損症候群 PTEN過誤腫症候群(Cowden症候群他)	<i>APC</i> <i>MUTYH</i> <i>STK11</i> <i>BMPR1A, SMAD4</i> <i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i> <i>PTEN</i>
	毛細血管拡張性運動失調症 Bloom症候群 Sotos症候群 Cowden症候群2型	<i>ATM</i> <i>BLM</i> <i>NSD1</i> <i>SDHB</i>
篩型乳頭様甲状腺がん (桑実化生)	家族性大腸ポリポーシス(FAP)	<i>APC</i>
デスモイド腫瘍	家族性大腸ポリポーシス(FAP) Legius症候群	<i>APC</i> <i>SPRED1</i>
内リンパ嚢腫瘍	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
消化管間質腫瘍 (GIST)	遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群 神経線維腫症1型	<i>SDHA-D, SDHAF2, MAX, TMEM127</i> <i>NF1</i>
肝芽腫	家族性大腸ポリポーシス Beckwith-Wiedemann症候群 18トリソミー Sotos症候群 Rubinstein-Taybi症候群 Schinzel-Giedion症候群 Cardio-facio-cutaneous症候群	<i>APC</i> ch.11p ch.18 <i>NSD1</i> <i>CREBBP, EP300</i> <i>SETBP1</i> <i>KRAS, MAP2K1, MAP2K2, BRAF</i>
悪性ラブドイド腫瘍	ラブドイド腫瘍好発症候群	<i>SMARCB1, SMARCA4+E33</i>
甲状腺髄様がん	多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2) Mulibery低身長症	<i>RET</i> <i>TRIM37</i>
悪性黒色腫	PTEN過誤腫症候群(Cowden症候群他) 毛細血管拡張性運動失調症 遺伝性網膜芽細胞腫 色素性乾皮症	<i>PTEN</i> <i>ATM</i> <i>RB1</i> <i>DDB2, ERCC1-5, POLH, XPA, XPC</i>

(continued)

多結節性甲状腺腫	PTEN過誤腫症候群(Cowden症候群他)	<i>PTEN</i>
	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
粘液腫	Carney複合	<i>PRKAR1A, ch.2p16</i>
鼻軟骨間葉系過誤腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
骨肉腫 (10才未満)	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>
	Rothmund-Thomson症候群	<i>RECQL4</i>
副甲状腺がん	副甲状腺機能亢進症・顎腫瘍症候群	<i>CDC73</i>
褐色細胞腫/傍神経節腫	遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群	<i>SDHA-D, SDHAF2, MAX, TMEM127</i>
	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
	多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)	<i>RET</i>
	遺伝性神経芽腫	<i>ALK, PHOX2B</i>
	Rubinstein-Taybi症候群	<i>CREBBP, EP300</i>
	神経線維腫症1型	<i>NF1</i>
	Beckwith-Wiedemann症候群	<i>ch.11p15.5</i>
	Mulibery低身長症	<i>TRIM37</i>
	遺伝性平滑筋腫症/腎細胞がん	<i>FH</i>
胸膜肺芽腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
網膜血管芽腫	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
網膜芽細胞腫	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
	Bloom症候群	<i>BLM</i>
腎泌尿生殖器腫瘍 (非ラブドイド)		
腫瘍	疾患	責任遺伝子
ブドウ房型胎児性横紋筋肉腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
嚢胞状腎腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
性腺芽腫	WT1関連症候群(WAGR症候群他)	<i>WT1</i>
半陰陽性卵巣腫瘍	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
若年型顆粒膜細胞腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
精巣大細胞性石灰化Sertoli-Leydig細胞腫	Peutz-Jeghers症候群	<i>STK11</i>
卵巣Sertoli-Leydig細胞腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
腎血管筋脂肪腫	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
	Mulibery低身長症	<i>TRIM37</i>
腎細胞がん	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
	PTEN過誤腫症候群	<i>PTEN</i>
	遺伝性平滑筋腫症/腎細胞がん	<i>FH</i>
腎肉腫	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
尿路上皮細胞がん	結節性硬化症	<i>TSC1, TSC2</i>
Wilms腫瘍 (両側性/多巣性)	Beckwith-Wiedemann症候群	<i>ch.11p15.5</i>
	WT1関連症候群	<i>WT1</i>
	DICER1症候群	<i>DICER1</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>
	Bohring-Opitz症候群	<i>ASXL1</i>
	Mulibery低身長症	<i>TRIM37</i>
	Perlman症候群	<i>DIS3L2</i>
	Simpson-Golabi-Behmel症候群	<i>GPC3, GPC4</i>
	18トリソミー	<i>ch.18</i>
	Bloom症候群	<i>BLM</i>
	Hyperparathyroid-Jaw-Tumor症候群	<i>CDC73</i>
	Legius症候群	<i>SPRED1</i>

ソームシーケンスを行い、常染色体優勢遺伝責任遺伝子 110 を含む 162 遺伝子について検討され、がん種別の発症率で Normalization を行い、小児・AYA がん患者の約 6%が遺伝性腫瘍であることを示唆した。これらにはやはり *TP53* が

最も高頻度に認められ *BRCA2, RBI, NF1, LZTR1, ALK*などがこれに続いた。以上に加え、遺伝性腫瘍の責任遺伝子としてまだ同定されていない遺伝子の存在が示唆されている。また、エピジェネティックな異常などもあり、小児がん

患者にしめる遺伝性腫瘍の割合は少なくとも10%はあることが示唆されている。

がんサーベイランスの有用性

大腸がん、乳がん、前立腺がんなどの成人がんにおいて、がん検診による早期がん発見がその予後を改善することは周知の通りであるが、小児やAYA世代のがんに対するがんサーベイランスの有用性に関する報告はほとんどない。しかし、Li-Fraumeni 症候群に対する「トロントプロトコル」がんサーベイランスが、早期がん発見、さらには、生命予後を改善しうることが示唆したことは、*TP53* 生殖細胞系列病的バリエーション保有者、ひいては、遺伝性腫瘍患者に大きなインパクトを与えた。Beckwith-Wiedemann 症候群患者に対する腹部超音波検査による Wilms 腫瘍と肝芽腫のサーベイランスが医療経済学的にも有用であることが報告されている。これらはがんサーベイランスにより、浸潤性の低いうちに、また、転移する前にがんを発見することが、侵襲性の低い化学療法・手術、放射線照射の回避に繋がりを、ひいては治療後遺症を低減し、生命予後を改

善しうることが示唆されている。

本総説論文について

Genetic medicine の発展に伴い遺伝性腫瘍診断と診断される小児の増加が見込まれるが、本邦では小児遺伝性腫瘍患者のフォローアップ、ケアなどの「アウトプット」が整備されていない。実際、小児がん患者に対してクリニカルシーケンスを行い、incidental/secondary finding としてがん易罹患者性遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションが検出された時に、当該患者およびその血縁者に対してどのように診療に当たれば良いか困惑する場面が増えてくるものと思われる。

2016 年米国がん学会分科会 Childhood Cancer Predisposition Workshop では小児期に発症する遺伝性腫瘍を表0-2のように分類し、小児期におよそ5%以上の確率でがんを発症する可能性のある遺伝性腫瘍について、どのような診察・検査を、何年から、どのような頻度で、いつまで行うか、に焦点を当て推奨がんサーベイランス法を策定し、2017年6、7月に17本の総説論文として公開された。本稿はこのうち15本の

表0-2. 小児期に5%以上の確率でがんを発症する遺伝性腫瘍の分類

分類	疾患	責任遺伝子
Li-Fraumeni症候群	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
神経線維腫	神経線維腫症I型	<i>NF1</i>
	神経線維腫症II型	<i>NF2</i>
	神経鞘腫症	<i>SMARCB1, LZTR1</i>
	髄膜腫易罹患者性症候群	<i>SMARCE1</i>
過成長症候群	Beckwith-Wiedemann症候群/片側肥大症	11p15.5
Wilms腫瘍	WAGR症候群	<i>WT1</i>
	Denys-Drash and Frasier症候群	<i>WT1</i>
	Perlman症候群	<i>DIS3L2</i>
	Bohring-Opiz症候群	<i>ASXL1</i>
	Mulibrey低身長症	<i>TRIM37</i>
	Simpson-Golabi-Behmel症候群 非症候性遺伝性Wilms腫瘍	<i>GPC3, GPC4</i>
神経性腫瘍症候群	遺伝性網膜芽細胞腫	<i>RBI</i>
	遺伝性神経芽腫	<i>ALK, PHOX2B</i>
	Gorlin症候群	<i>PTCH1, SUFU</i>
	悪性ラブドイド腫瘍症候群	<i>SMARCB1, SMARCA4</i>
消化管がん症候群	家族性大腸ポリポーシス	<i>APC, MUTYH</i>
	若年性ポリポーシス症候群	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
	Peutz-Jeghers症候群	<i>STK11</i>
	Lynch症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i>

(continued)

神経内分泌症候群	多発性内分泌腫瘍症1型	<i>MEN1</i>
	多発性内分泌腫瘍症2A型	<i>RET</i>
	多発性内分泌腫瘍症2B型	<i>RET</i>
	多発性内分泌腫瘍症4型	<i>CDKN1B</i>
	von Hippel-Lindau病	<i>VHL</i>
	遺伝性傍神経節腫/褐色細胞腫症候群	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX</i>
	家族性甲状腺がん 副甲状腺機能亢進-顎腫瘍症候群	<i>RET, NTRK1</i> <i>CDC73</i>
白血病易罹患性症候群	Li-Fraumeni症候群	<i>TP53</i>
	体質性ミスマッチ修復欠損症候群 susceptibility to ALL 3	<i>MSH2, MSH6, MLH1, PMS2</i> <i>PAX5</i>
	GATA2関連骨髄性腫瘍	<i>GATA2</i>
	CEBPA関連急性骨髄性白血病	<i>CEBPA</i>
	血小板減少症 5型	<i>ETV6</i>
	RUNX1関連骨髄性腫瘍	<i>RUNX1</i>
	運動失調-汎血球減少症候群	<i>SAMD9L</i>
	MIRAGE症候群	<i>SAMD9</i>
DNA不安定症候群	毛細血管拡張性小脳失調症	<i>ATM</i>
	Bloom症候群	<i>BLM</i>
	Fanconi貧血	<i>FANCA-V, RAD51C, others</i>
	色素性乾皮症	<i>XPA, XPC, ERCC2, POLH, DDB2</i>
	Nijmegen染色体不安定症候群	<i>NBN</i>
	Diamond-Blackfan症候群	<i>RPS7, -10, -17, -19, -24, -26; RPL5, -11, -19, -35A</i>
	先天性角化不全症 Rothmund-Thompson症候群	<i>DKC1, TIN2, TERC, TERT, NHP2, NOP10, WRAP53</i> <i>RECQL4</i>
その他	PTEN過誤腫症候群	<i>PTEN</i>
	胸膜肺芽腫症候群	<i>DICER1</i>
	Noonan症候群	<i>PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, others</i>
	Costello症候群	<i>HRAS</i>
	Sotos症候群	<i>NSD1</i>
	Weaver症候群	<i>EZH2</i>
	Rubenstein-Taybi症候群	<i>CREBBP, EP300</i>
	Schinzel-Giedion症候群	<i>SETBP1</i>
	NKX2-1症候群	<i>NKX2-1</i>
	遺伝性平滑筋腫症腎癌症候群	<i>FH</i>
	代謝性疾患	<i>L2HGA, FAH</i>

論文、および、DICER1 症候群については同著者らが2018年にClinical Cancer Research誌に発表した論文について、本邦の各遺伝性腫瘍のエキスパートたちによるレビューワークを経て要約したものである(表0-3)。Whole-Body MRIの

実臨床応用の未整備、未発症の血縁者に対するがんサーベイランスの保険適用など、本邦においてこれらがんサーベイランス法の臨床応用は未だ困難であると言わざるを得ないが、今後の遺伝性腫瘍患者診療の一助となることを期待する。

表0-3. Clinical Cancer Reserch誌のPediatric Oncology Seriesの論文と本総説論文における本邦担当者

論文タイトル	筆頭著者	担当者
Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr	Brodeur, GM	熊本忠史
Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI	Greer, MC	宮坂実木子 野崎太希
Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions	Porter, CC	真部淳 平林真介
Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders	Wlash, MF	高木正稔
Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood	Tabori, U	中島健
Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome	Kratz, CP	熊本忠史 恒松由記子 川井章 船戸道德 矢形寛
Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1	Evans, DGR	嶋田明
Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders	Evans, DGR	
Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome	Foulkes, WD	藤井克則 金子安比古
Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood	Rednam, SP	矢尾正祐 櫻井晃洋
PTEN, DICER1, FH and their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood	Schultz, KAP	滝田純子 中野嘉子
Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk	Villani, A	村松秀城
Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient	Druker, H	田村智英子
Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance	Kamihara, J	鈴木茂伸 服部浩佳 中川原章 田尻達郎 川久保尚徳
Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood	Achatz, MI	中山佳子 中島健
Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma	Kalish, JM	金子安比古 田尻達郎 菱木知郎
Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood	Wasserman, JD	櫻井晃洋

1. リー・フラウメニ症候群 (Li-Fraumeni syndrome, LFS)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

TP53, 常染色体優性遺伝、約 25%は de novo

2) 診断

LFS は高い浸透率で若年から多岐にわたるがん種の発症リスクを有する、また、同時性・異時性の重複がんが高頻度に発生する。LFS の診断には TP53 の生殖細胞系列病的バリエーションの検出が必須であるが、LFS を疑い、TP53 の遺伝学的検査を行う基準として Chompret 基準 (表 1-1) が広く使用されており、適宜更新されている。本基準に記載されている LFS コア腫瘍の家族歴、また、家族歴の有無を問わない希少がんを常に念頭に置く必要がある。

3) 小児期に発症するがん種

小児期の発症リスク (浸透率) は 0 才児が 4%、5 才までに 21%、18 才までに 41%との報告がある。

小児期には、骨肉腫 (30%)、副腎皮質がん (27%)、脳腫瘍 (25%)、軟部肉腫 (23%) が多い。IARC database R18 に登録されている 20 才未満の全 570 腫瘍において、脳腫瘍では脈絡叢がん (42/111 腫瘍) や髄芽腫 (24/111 腫瘍) が、軟部肉腫では横紋筋肉腫 (68/102 腫瘍) が多い。白血病 (25 腫瘍)、神経芽腫 (13 腫瘍) も見られる。また、小児期に乳がんを発症することはまれだが、発症した乳腺腫瘍 11 のうち 4 腫瘍が悪性葉状腫瘍とされている。

一方、退形成亜型横紋筋肉腫の 80%、副腎皮質がんの 50%、脈絡叢がんの 40%、低 2 倍体急性リンパ性白血病の 40%、SHH 型髄芽腫の 10% 以上、骨肉腫の 10%、再発 ALL の 1-2%に、明らかな家族歴がなくても生殖細胞系列 TP53 病的バリエーションが検出されるとの報告があり注意を要する。

4) 遺伝学的特徴

これまで 250 種類以上の生殖細胞系列 TP53 病的バリエーションが報告されており、明らかに病的とされる病的バリエーションから、VUS (variant of

表1-1. 古典的LFS診断基準とChompretの基準

古典的LFS診断基準
(以下の全てを満たす)
・発端者が45才未満で肉腫を発症
・第1度近親者が45才未満でがんを発症
・第1、第2度近親者が45才未満でがんと診断、あるいは、年齢を問わず肉腫を発症
ChompretのTP53スクリーニングの基準
【家族歴】
(以下の全てを満たす)
・発端者が46才未満でLFSコア腫瘍 (乳がん、骨軟部肉腫、副腎皮質がん、脳腫瘍) に罹患
・第1度あるいは第2度近親者の少なくとも一人が56才未満でLFSコア腫瘍の既往を有する。
・発端者が乳がんの場合は乳がんを発症した近親者を除外する。
【多重がん】
・発端者が多重がん (両側乳がんを除く) に罹患し、そのうち2種類がLFSコア腫瘍で、46才未満で最初のLFSコア腫瘍を発症
【稀少がん】
・副腎皮質がん、脈絡叢がん、退形成亜型横紋筋肉腫の患者
・家族歴は問わない
【若年乳がん】
・31才以下の乳がん患者

uncertain significance)、非病的バリエーションなどに分類されているが、これらは現時点での評価であり、今後の症例の蓄積により変わりうることに注意が必要である。

TP53-DNA 結合領域のドミナントネガティブ型ミスセンス病的バリエーションの場合は、高侵襲的で早期発症の表現型を呈し、その他の遺伝子型は低浸透性で遅発性の表現型を呈する傾向がある。MDM2 多型や TP53 イントロン 3 内の重複 (PIN3) 多型、テロメア長など、TP53 の修飾因子もまた LFS の表現型に影響を与えることが示唆されている。

5) 推奨サーベイランス (表 1-2)

近年、がん早期発見、および治療関連障害・死亡の低減を目的に TP53 病的バリエーション保有者のがんサーベイランスの有用性が示唆されている。特に「トロント・プロトコール」では、全身 MRI や脳 MRI を含むがんサーベイランスを行い、追跡期間中央値 32 か月中に、サーベイランス群 59 人中 19 人に 40 の腫瘍が見つかった。一方、非サーベイランス群では 49 人中 43 人に 61 の腫瘍が発症した。サーベイランス群の 40 腫瘍のうち 25 腫瘍は発見時低グレードあるいは前がん病変であり、サーベイランスにより悪性転化

する前に腫瘍を発見できることが示唆された。5年生存率はサーベイランス群 88.8%、非サーベイランス群 59.6%で有意差を認めた。全身MRIや脳MRIは早期がん発見に有用な検査法ではあった。全身MRIにより発見された腫瘍は全体の20%に過ぎず、発見した病変のうち2病変は非腫瘍性病変（偽陽性）であり、偽陰性も2件あったことから、診察、血液検査など他の検査法と合わせて行うことが重要であることが示唆された。AACRからは、「トロント・プロトコール」を改訂したサーベイランスが推奨されている。TP53保因者のみならず、古典的LFS（表1-1）の範疇に入る家系に属する者に対しても本サーベイランスを行うこととなっている。サーベイランスはLFSと診断され次第開始するが、TP53病的バリエント保有者の親ないし同胞を持つ子は出生まもなく検査を行い1か月以内にサーベイランスを開始することが推奨されている。上述のTP53バリエントの種類に合わせたサーベイランスは時期尚早である。サーベイランスでは、定期受診の際に病歴や家族歴を更新すること、また、糖質コルチコイドや性ホルモンの過剰分泌、神経系の変化などLFSで起こりうる兆候を熟知した上で身体診察に当たることが重要である。

副腎皮質がんのサーベイランスは小児に対して行う。腹部・骨盤超音波検査が推奨されているが、技術的に困難な場合は血液ホルモン検査で代替する。

脳MRIと全身MRIは生涯、半年ごとに交互に行うこととされているが、小児においてはガドリニウムの蓄積を最小限とすること、また、麻酔を要する乳児や小児に対しては、両方のMRI検査を同時に年1回行うことが推奨されている。

乳がんは小児期に発症することは少ないが、18才からの自己認識と自己検診が、また、家族内に若年性乳がんの発症者がいるならばその発症年齢の5-10年前から自己検診とMRI検査が推奨されている。リスク低減両側乳房切除術についても考慮すべきであろう。消化器がんに対しては25才からの内視鏡検査を、悪性黒色腫に

表1-2. LFSの推奨サーベイランス

小児（出生時から18才）	
【全身評価】	<ul style="list-style-type: none"> ・完全な身体診察 3~4か月毎 血圧、成長曲線（特に急速な身長体重の増加に留意）、クッシング様顔貌、男性化（恥毛、腋下の湿気、成人の体臭、男性型脱毛、陰核肥大、陰茎成長）と神経学的評価 ・かかりつけ医との連携
【副腎皮質がん】	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部骨盤エコー 3~4か月毎 ・エコーが不可の場合は血液検査^{a, b} 3~4か月毎 総テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステジオン
【脳腫瘍】	<ul style="list-style-type: none"> ・脳MRI 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常か、新たな異常を認めない場合は造影は不要
【骨軟部腫瘍】	<ul style="list-style-type: none"> ・全身MRI^d 毎年
成人	
【全身評価】	<ul style="list-style-type: none"> ・完全な身体診察 6か月毎 ・いかなる医学的事象に対しても、かかりつけ医とともに迅速に評価
【乳がん】	<ul style="list-style-type: none"> ・乳房に留意: 18才から ・乳房診察 年2回: 20才から ・乳房MRI^d 毎年: 20~75才 ・リスク低減乳房切除を考慮
【脳腫瘍】	<ul style="list-style-type: none"> ・脳MRI^d 毎年 最初は造影MRI、以後、前のMRIで正常の場合は造影は不要
【骨軟部腫瘍】	<ul style="list-style-type: none"> ・18才から ・全身MRI^{c, d} 毎年 ・腹部骨盤エコー 12か月毎
【消化管がん】	<ul style="list-style-type: none"> ・25才から ・上部及び下部消化管内視鏡 2~5年毎
【悪性黒色腫】	<ul style="list-style-type: none"> ・18才から ・皮膚科的診察 毎年

a 常に1日の同じ時間に採血し、同じラボで検査する。b 副腎皮質がん発見のための生化学的検査の有用性は定まっていない。c 全身MRIは頭部から足先まで、四肢を含める。d 乳房MRIと腹部骨盤エコーは、全身MRIと交互に行う（少なくとも6か月に1回検査）。

対しては18才からの皮膚科診察を受けることとされている。白血病については、無症状期の診断が生存率の向上につながるとのデータがないのでサーベイランスには含まれていないが、第一のがんに対して白血病の原因となる薬剤を投与された患者に対しては、骨髄異形性を検出するための定期的なCBC検査は考慮すべきであろう。

6) サーベイランスの心理社会的影響

サーベイランスを受ける小児における心理社会的影響に関する研究は少なく、サーベイランスと並行した前方視的な研究が必要である。これまで、がん多発の家族歴を持つLFSの家族は、死別や健康に対する恐れなどの多くの経験から、顕著な重荷をずっと感じていとされてきた。

サーベイランスにより早期に腫瘍を発見できると信じている家族は多く、サーベイランスはコントロール感が増強され、安心、活力を与えられている。しかし、過密なスケジュールのサーベイランスを受ける家族にはそれ自体が精神的、心理社会的重荷となり、さらには金銭的負担も大きくのしかかる。Scanxiety と称される画像診断に対する不安にも留意する必要がある。次世

代シークエンサーなど遺伝学的検査法の発達、普及に伴い *TP53* 保因者は増えており、新たな心理社会的問題が生じている。これらは医師や看護師、精神科医、遺伝カウンセラーなどからなる包括的ケアチームが、家族や患者の代弁者や利害関係者らとともに、探索し解決していかなければならない。

2. 神経線維腫症1型 (Neurofibromatosis type 1, NF1)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

NF1, 17q11.2, 常染色体優性遺伝

2) 診断

臨床的診断基準：以下の項目中2項目以上でNF1と診断する。

- ・ 6個以上のカフェ・オ・レ斑 (CAL macules)
- ・ 2個以上の神経線維腫 (皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など) またはびまん性神経線維腫
- ・ 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑 (freckling)
- ・ 視神経膠腫 (optic glioma, OPG)
- ・ 2個以上の虹彩小結節 (Lisch nodule)
- ・ 特徴的な骨病変の存在 (脊柱・胸郭の変形, 四肢骨の変形, 頭蓋骨・顔面骨の骨欠損)
- ・ 家系内 (第一度近親者) に同症

3) 小児期に発症するがん種

NF1はカフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、その他骨、眼、神経系、副腎、消化管などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体優性の遺伝性疾患である。

小児期みられる腫瘍では中枢神経系腫瘍が有名で、OPGが5-6%、brain stem gliomaなどのその他の脳腫瘍が1%、spinal neurofibromaが0.2%にみられる。OPGに関しては、MRIのスクリーニング検査では15%の小児NF1患者で少なくとも1個以上の片側のOPGが見られたとの報告もある。NF1にみられる症候性OPGは0才から6才(3-4才がピーク)でみられ、NF1以外の特発性OPG患者よりも予後は一般的に良いとされている。

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)は一般人口100万人のうち年1人にみられる非常にまれな疾患であるが、NF1では一生涯で8-12%にみられるとされる。小児期では0.2%と極めてまれに見られる。FDG-PETが診断に有用である。atypical neurofibromaは良性のplexiform neurofibromaからMPNSTの中間

的な前がん病変である。

若年性骨髄単球性白血病 (Juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)はNF1300人中一人の割合で発症するといわれている。

胎児型横紋筋肉腫 (Embryonic rhabdomyosarcoma)はNF1の1%以下に合併するが、一般人口より高率で、0-5才、男児、部位は泌尿器生殖器に多いとされている。予後は非NF1患者とほぼ同等とされる。

褐色細胞腫などの内分泌系腫瘍はNF1の1%にみられるが小児では極めてまれである。Glomus腫瘍、Gastrointestinal stromal tumor (GIST)はNF1の2%でみられるが、小児では極めてまれ(0.1~0.2%)である。

4) 遺伝学的特徴

がん抑制遺伝子である*NF1*は62個のexon、全長282kbに及び、2,839アミノ酸からなるNeurofibrominをコードしている。短縮型バリエーションと全ゲノム欠失が有名で、RAS/ERK/MAPKシグナルに関与する。*NF1*の両アリル欠失はRASシグナル活性の抑制を欠如するため、腫瘍細胞の増生をきたす。全ゲノム欠失が2-7%のNF1患者でみられ、MPNSTのリスクが2-3倍増加する。In-frame deletion(c.2970_2972 delAAT)はカフェ・オ・レ斑のみで、腫瘍の報告はなく、*SPRED1*遺伝子変異によるLegius症候群に類似している。

5) 推奨サーベイランス (表2)

5-1) 遺伝学的検査

臨床的にNF1が疑われる患者では、*NF1*のsequencing, deletion/duplication解析が推奨されるが、遺伝子診断の結果がNF1の臨床診断を変えるものではない。*NF1*のほかに、カフェ・オ・レ斑のみの場合は*SPRED1*の解析が推奨される。これらの病的バリエーションが陰性の場合、次世代シーケンサーによるパネル解析 (*GNAS*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NF2*, *PMS2*, *PTPN11*, *SOS1*)が考慮されるべきである。

5-2) サーベイランス

OPGは小児NF1の粗生存率に影響しないが、

表2. NF1の遺伝学的検査とサーベイランス

遺伝学的検査
カフェオレ斑が6個以上ある、あるいは、NIHクライテリアでNF1と診断された小児は、RNAベースのNF1遺伝子検査が、皮膚病変のみの場合はSPRED1遺伝子検査が推奨される。
サーベイランス
<ul style="list-style-type: none"> 年1回の病歴と身体所見（皮膚、神経学的検査、血圧、身長、体重、思春期発達） <p>【OPG】</p> <ul style="list-style-type: none"> 生後から8才までは6-12か月毎に眼科的評価。 検査可能な年齢になったら、色覚や視野の評価も必要。 <p>【MPNST】</p> <ul style="list-style-type: none"> 年1回の病歴と身体所見：皮膚以外の部位の神経線維腫の増大、神経学的欠損、痛みの増強、意識レベルの変化 <p>【JMML】</p> <ul style="list-style-type: none"> 若年性黄色腫を持つNF1小児のJMML発症リスクの評価 <p>【Internal burden】</p> <ul style="list-style-type: none"> 16才から20才までの間に一度、成人期のフォローアップを決めるため、全身MRI検査を行う <p>【定期的MRI】</p> <ul style="list-style-type: none"> 現段階では、症候性でない、あるいは、腫瘍が同定されていない患者に対する定期的MRI検査は推奨されない。 1%以下の小児期の発症リスクと考えられている褐色細胞腫、神経内分泌腫瘍、MPNSTや非OPGに対する特異的バイオマーカーや画像のサーベイランスも推奨されない。

OPG 視神経膠腫, MPNST 悪性末梢神経鞘腫瘍, JMML 若年性骨髄単球性白血病

生後から8才までは6-12か月毎にあるいは小児期を通して年1回眼科的評価を受けるべきで、同時に視野狭窄や欠損を早期に発見するというメリットもある。非症候性のOPGの発見にはMRIが有用であるが、頻回なルーチンの検査は推奨されていない。これは撮像に鎮静が必要であったり、2/3のOPGは症候性とならないとされているためである。化学療法は必要な場合もあるが、放射線治療は推奨されない。一方、NF1患者のOPG以外の中枢神経腫瘍の発症率は

1-2%と低いものの、一般人口よりは高率であることは留意すべきである。

MPNSTのサインを見つけるため、年1回の病歴と臨床的検査が推奨される。皮膚以外の部位の神経線維腫の増大、神経学的欠損、痛みの増強、意識レベルの変化に注意が必要で、以下に挙げるような場合はMPNSTを強く疑う：全身MRIで神経線維腫の急速な増大がある、痛みの増強がある、放射線照射を受けた部位、遺伝子検査でSUZ12を含む生殖細胞系列のNF1 microdeletionがある場合、以前生検でatypical neurofibromaと診断された部位。

また現段階では、症候性でない、あるいは腫瘍が既に同定されていない患者に対するルーチンのMRI検査は推奨されない。1%以下の小児期の発症リスクと考えられている褐色細胞腫、神経内分泌腫瘍、MPNSTや非OPGに対する特異的バイオマーカーや画像のサーベイランスも推奨されない。

6) 成人期への移行に関する推奨事項

NF1の若年成人は将来的なMPNSTの主徴やリスクに関するカウンセリングを受けるべきである。30-50才の女性は、乳がんのリスクが4-5倍となることを知らされておくべきである。MPNSTに関しては、16才以上20才までのNF1患者で、成人期のフォローアップを決めるため、全身MRIを撮影することが推奨される。

3. 遺伝性 Wilms 腫瘍 (Wilms tumor, WT) ・ 遺伝性肝芽腫 (hepatoblastoma, HB)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

1-1) 過成長症候群

- ・ Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) : 11p15.5 領域のゲノム・エピゲノム異常により発生、15%に家族性発症がみられる。
- ・ 半身過形成: 一部は 11p15.5 領域ゲノム・エピゲノム異常を示し、WT・HB など胎児性腫瘍を発生するので、BWS と同じスペクトルに属する疾患と考えられる。
- ・ Simpson-Golabi-Behmel 症候群 1 型 (SGBS1): 責任遺伝子は *GCP3*、性染色体劣性遺伝
- ・ Perlman 症候群: 責任遺伝子は *DIS3L2*、常染色体劣性遺伝

1-2) *WT1* 関連症候群

- ・ WAGR 症候群 (Wilms 腫瘍-無虹彩症-泌尿生殖器奇形-精神遅滞症候群) : *WT1* と *PAX6* を含む 11p13 欠失、常染色体優性遺伝
- ・ Denys-Drash 症候群: 責任遺伝子は *WT1*、常染色体優性遺伝
- ・ Frasier 症候群: 責任遺伝子は *WT1*、常染色体優性遺伝
- ・ 家族性 Wilms 腫瘍: 責任遺伝子は *WT1*、常染色体優性遺伝

1-3) その他の症候群

- ・ Bohring-Optiz 症候群: 責任遺伝子は *ASXL1*、常染色体優性遺伝
- ・ Mulibrey 低身長症: 責任遺伝子は *TRIM37*、常染色体劣性遺伝
- ・ 多彩異数性モザイク症候群: 責任遺伝子は *BUB1B*、常染色体劣性遺伝
- ・ 18 トリソミー: 染色体異常

2) 診断

2-1) 過成長症候群: BWS は巨大児、巨舌、内臓肥大、臍帯ヘルニア、新生児低血糖、耳介溝/小孔、副腎皮質細胞腫大腎異常などを特徴とし、11p15.5 領域ゲノム、エピゲノム異常を証明でき

れば、診断は確定する。半身過形成は、出生時/その後発症し、全体/部分/分節性/交叉性に生じる。一部に 11p15.5 ゲノム、エピゲノム異常が報告されている。Simpson-Golabi-Behmel 症候群 1 型は、出生前後の巨軀、特異顔貌 (大頭、粗な顔貌、大口、巨舌、口蓋異常)、知能障害、脳の構造異常を特徴とする。Perlman 症候群は、出生時過成長、筋緊張低下、内臓肥大、特異顔貌、腎奇形、神経発達遅滞、高い新生児期死亡率を特徴とする。

2-2) *WT1* 関連症候群: WAGR 症候群は、無虹彩症、泌尿生殖器奇形と精神遅滞を特徴とし、50%の患者に WT が発生する。Denys-Drash 症候群は、性腺異発生、仮性半陰陽、腎症を特徴とする。Frasier 症候群は、索状性腺、男性仮性半陰陽、腎不全を特徴とし、索状性腺に性腺芽腫が発生する。

2-3) その他の症候群: Bohring-Optiz 症候群は、重度の成長遅滞、食餌摂取障害、重度精神遅滞、三角頭蓋、前頭縫合、眼球突出、顔火炎状母斑、眼瞼裂斜上、肘/手関節屈曲を特徴とする。Mulibrey 低身長症は、成長遅滞、短く幅広い頸部、胸骨形態異常、小さな胸郭、四角い肩、三角顔、異常な声、肝腫、眼底黄色斑点を特徴とする。多彩異数性モザイク症候群は発育遅滞と小頭症を特徴とし、患者細胞に染色体早期解離と多彩異数性モザイクを高頻度に示す。最近、*BUB1B* と同様に、染色体分離を制御する *TRIP13* を責任遺伝子とする MVA 症候群が報告され、6 例全例に WT が発生している。18 trisomy は、小顎症、耳介奇形、後頭部突出など特徴的な顔貌、短い首、胸骨が小さいなど発育不全あり、90%の胎児は先天性心疾患を合併する。

3) 小児期に発症するがん種

WT と HB は胎児性がんであり小児期に発症する。BWS や多彩異数性モザイク症候群に発生する胎児型横紋筋肉腫も小児期に発症する。

4) 遺伝学的特徴

BWS は 11p15.5 領域のゲノム・エピゲノム異常で発生する。いくつかのサブタイプに分類さ

表3. WT・HBを発症する遺伝性疾患

疾患	サーベイランス対象腫瘍	WTのリスク	WT発症年齢中央値
過成長症候群			
BWS	WT, HB	4.1%	24ヶ月
半身過形成	WT, HB	3-4%	37ヶ月
SGBS1	WT, HB	8%	未決定
Perlman症候群	WT	75%	<24ヶ月
その他の症候群			
Bohring-Optiz症候群	WT	6.9%	24ヶ月
Mulibrey低身長症	WT	6.7%	30ヶ月
MVA1	WT		
Trisomy 18	WT, HB	>1%	68ヶ月 多くは5-9才
WT1関連症候群			
WAGR症候群	WT	50%	22ヶ月 多くは<8才
Denys-Drash 症候群	WT	>90%	12ヶ月 多くは<3才
Frasier症候群	WT	数例の報告	未決定

BWS Beckwith-Wiedemann 症候群, HB 肝芽腫, MVA1 多彩異数性モザイク症候群, SGBS1 Simpson-Golabi-Behmel 症候群1型, WT Wilms腫瘍

れ、腫瘍発生リスクは、IC1 (imprint control region 1) 高メチル化群 (28%) と父方アレルの uniparental disomy (UPD) 群(16%) に高く、IC2 低メチル化群 (2.6%)、CDKN1C 遺伝子病的バリエーション群 (6.9%)、ゲノム・エピゲノム異常なし群(6.7%)で低い。一方、11p15.5 ゲノム・エピゲノム異常の分布は人種により差があり、本邦では IC1 高メチル化群が少ないので、腫瘍発生頻度も低く、BWS47 例中 3 例に HB が報告されているのみである。

WT1 関連症候群の中で、WAGR 症候群は WT1 と PAX6 を含む 11p13 の染色体欠失が原因であり、Denys-Drash 症候群は、WT1 の exon 8,9 に限局したミスセンスバリエーションが、Frasier 症候群は WT1,intron 9 にスプライトサイト異常を示す。家族性両側性 WT は、生殖細胞系列病的バリエーションにより生じると考えられる。日本人 WT の 9%は両側性に発生する。その 80%に

WT1 異常が認められ、その半数以上は非症候性である。また、WT1 病的バリエーションによる家族性非症候性 WT が 4 家系、報告されている。この様に、特定の症候を示さない WT1 病的バリエーション保有者がいることを、認識する必要がある。最近、次世代シーケンサーにより、新たに CTR9 と REST が家族性非症候性 WT の責任遺伝子として報告された。

5) 推奨サーベイランス(表3)

WT、HB と関連する症候群と、腫瘍発生リスク、腫瘍発生年齢中央値を示す。WT 発生リスクのある症候群については、出生時または、診断時より 7 才の誕生日まで、腹部超音波検査を 3 カ月毎に行う。HB については、出生時または、診断時より 4 才の誕生日まで、腹部超音波検査と血清 α フェトプロテイン測定を 3 カ月毎に行う。早期発見により、WT・HB とも高リスク群では、生存率の向上を、低、中リスク群では、治療強度の軽減により、化学療法、放射線療法、手術により発生する有害事象の防止が期待される。WT の治療成績の進歩により、スクリーニングの対象になる WT1 生殖細胞系列病的バリエーション保有者が増加している。

6) サーベイランスの心理社会的影響

WT、HB サーベイランスの対象者が 7 才未満であること、またスクリーニング法に侵襲性が少なく、早期発見の効果が期待されるので、現在のところ心理社会的影響に関する問題はないことが示唆されている。

4. 遺伝性網膜芽細胞腫 (Retinoblastoma, RB)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

RBI、常染色体優性遺伝、約40%の網膜芽細胞腫は遺伝性である。両眼性のほとんどと片眼性の10~15%が遺伝性である。

2) 診断と疫学

年齢調整発症率は3~5人/100万人であり、約2/3は2才前に、95%は5才までに診断される。眼球内網膜芽細胞腫の95%以上が生存する。

3) 小児期に発症するがん種

両眼性網膜芽細胞腫と片眼性の診断時の年齢の中央値はそれぞれおよそ10か月と24か月である。遺伝性の場合には片眼あるいは両眼性の網膜芽細胞腫に加えて正中頭蓋内腫瘍(三側性網膜芽細胞腫)を発症するリスクが高まる。二次がんとして、骨肉腫、軟部肉腫、鼻腔、眼、眼窩腫瘍、脳腫瘍、皮膚がん(特に悪性黒色腫)のリスクが増加することが報告されており、発症の中央値年齢は15~17才である。日本人では、皮膚がんは悪性黒色腫が少なく、脂腺癌の頻度が高い(Araki Y. PMID: 21051531)。一方で、肺、膀胱、乳房などの上皮系のがんや、子宮の肉腫のリスクが成人で増加することが報告されている。

4) 遺伝学的特徴

1971年にKnudsonが、遺伝性と非遺伝性の網膜芽細胞腫の発症年齢の解析から2-hit仮説を導き出し、両アレルにおける体細胞*RBI*不活化が網膜芽細胞腫の発症に必要十分であることを示した。*RBI*生殖細胞系列病的バリエーションのほとんどは90~95%の浸透率でたいてい両眼性か多源性腫瘍を発症する。exon2-25のナンセンスおよびフレームシフトバリエーションは、ほとんどが高浸透率両眼性網膜芽細胞腫となり、これらは家族例で最も高頻度にみられる病的バリエーションである。ミスセンスバリエーションやプロモーター領域のバリエーション、スプライスサイトのバリエーションは低浸透率の病的バリエーションとして報告されており、これらの患者では二次がんの頻度も低かった。

生殖細胞系列13番染色体長腕の欠失により網膜芽細胞腫を発症する場合がある。これらの患者は顔貌に特徴があり(前傾した耳、広い前額、長い人中)、同時に様々な程度の神経学的障害を伴う。また*RBI*病的バリエーションの生殖細胞系列モザイクがおよそ6%の片眼性症例に存在すると推測された。次世代シーケンシングの普及により生殖細胞系列モザイクの発見率が上昇すると思われる。

5) 推奨サーベイランス (表4-1)

病的バリエーションをもつキャリアは眼腫瘍発症の高リスクであり、早期発見が視力温存のために重要で、眼球内スクリーニングが推奨される。Abramsonらは家族歴を持つ患者に出生時から重点的なサーベイランスを行うことで、スクリーニングを受けない場合に比べて有意に眼球温存率が上昇した(67.7% VS. 38.2% 5年; $P < 0.001$)と報告しており、オランダのコホートでは早期診断と集中的スクリーニングによって90%近くの患者が視力を維持した。年少児の網膜芽細胞腫は網膜中心窩や黄斑部近くに発症し、中心視力により明らかな影響を及ぼし、一方年長児では周辺部に発症することが多いため、早期発見は特に幼少乳児で重要である。

表4-1. 遺伝性網膜芽細胞腫の推奨サーベイランス

眼球内RBのサーベイランス (眼底検査)	
年齢	頻度
出生から8週	無麻酔下で2-4週毎
8週から12ヶ月	麻酔下で1ヶ月毎
12から24ヶ月	麻酔下で2ヶ月毎
24から36ヶ月	麻酔下で3ヶ月毎
36から48ヶ月	麻酔下で4ヶ月毎
48から60ヶ月	麻酔下で6ヶ月毎
5から7才 ^a	無麻酔下で6ヶ月毎
三側性RBのサーベイランス	
<ul style="list-style-type: none"> ・RB診断時の全脳MRI ・5才まで6ヶ月毎の全脳MRIを推奨している施設もある 	
二次がん (二次性発がん) のサーベイランス	
<ul style="list-style-type: none"> ・二次がんリスクについての教育を行い、新たな兆候・症状に対し十分に注意を払う。 ・外来受診時に小児科医による皮膚診察。18才以降はメラノーマを念頭にプライマリケア医か皮膚科医による年1回の診察を継続するb。 ・8才以降は年1回の全身MRIを考慮しても良いがコンセンサスは得られていないc。 	
<p>a 7才以降も1-2年毎継続する施設もある。b 日本人の場合はメラノーマではなく眼瞼の脂腺がんが報告されている。眼科診察で発見が可能である。c もっと後から子供が全身MRIを無麻酔で施行可能となつてからでも良い。RB 網膜芽細胞腫</p>	

眼球内腫瘍特異的なサーベイランスは、出生時あるいは1~2週以内の眼科検査であり通常麻酔なしで行われる。眼科検査は少なくとも3か月までは2~4週毎でしばしば麻酔なしで行われる。その後は麻酔下検査を3か月前後で開始し、徐々に間隔をあけていく。眼底検査の終了時期は様々ではあるが、通常は5才まで継続する。American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists (AAOOP)の眼科サーベイランス推奨コンセンサス³⁾に基づき、表4-1を示す。

(注：わが国では外来全身麻酔が一般的ではないため、検査方法は施設により異なる)

網膜芽細胞腫の出生前診断として母親の超音波検査および胎児MRIについての報告があるが、小さな病変は出生前画像診断では検出が難しい。早期分娩を推奨する意見もあるが現状では結論は出ていない。出産可能となった成人網膜芽細胞腫経験者に対する遺伝カウンセリングを行うことで遺伝学的検査と眼科サーベイランスを適切な計画に従って迅速に遂行可能である。50%の確率で遺伝性網膜芽細胞腫を発症する胎児や生殖細胞系列*RBI*病的バリエントが明らかな胎児では、施設によっては胎児超音波あるいはMRIを34週から38週の時期に推奨している。もし腫瘍が見つければ早期分娩を考慮するが、そのリスクを最小限にし、かつ中心視力を温存できる可能性の最も高いベストのタイミングを決定するために、多くの専門家による検討を行う。もし腫瘍が出生前に見つからない、あるいは出生前サーベイランスを行わない場合には、初回の眼科的検査は出生後24時間以内に行うことが推奨されている。

遺伝性網膜芽細胞腫の三側性網膜芽細胞腫(松果体芽腫)のリスクは2~5%以下であり、頭部MRI検査は、診断時の単回スクリーニングから5才まで6か月毎のスクリーニングと推奨に幅がある。合衆国では定期的MRIは6か月毎5才まで撮影するが、ヨーロッパでは診断時だけの1回で患者が以前に放射線外照射を受けていない限りサーベイランスMRIは施行していない。

50才までの2次がん発症リスクは、遺伝性網膜芽細胞腫患者の追跡調査から放射線治療ありで38%、なしで21%であった。二次がん発症の年齢の中央値は15-17才であり、小児期からのスクリーニングの開始が必要であるが、スクリーニングプログラムはまだ確立していない。ある研究では病的バリエントを持つ488名の経験者の、累積二次がん発症率は10年で5.2%、標準化罹患比は肉腫で147、白血病で41であったとされている。

小児科医は遺伝性網膜芽細胞腫の皮膚がんのリスクを知っておき、普段の診察で皮膚観察を行うことが推奨される。またメラノーマの発症年齢である18才からは年1回、プリマリーケア医あるいは皮膚科医によって観察する。(注：日本人の皮膚がんは悪性黒色腫が少なく、脂腺癌の頻度が高い)

骨軟部肉腫のリスクが上昇する時期は、可能であれば長期フォローアップ外来での年一回の身体診察、徴候、症状についての教育が推奨される。全身麻酔が不要でエキスパートパネルが適切と考える場合は、8-10才から年1回の全身MRIが推奨される場合もある。網膜芽細胞腫経験者における全身MRIの有用性は小規模の後方視的研究で示されているが、有用性を判断するためにはさらなるデータが必要なため、前方視的研究など検討の必要性が残されている。

6) 非発症血縁者に対するサーベイランス

AAOOPの推奨では遺伝性網膜芽細胞腫患者の血縁者に対し、*RBI*遺伝学的検査を行う前の推定発症率を7.5%以上の高リスク、7.5%未満1%以上の中間リスク、1%未満の低リスクと3つに層別化(表4-2)し、すべてを7才までの定

表4-2. *RBI*病的バリエント保有者の血縁者におけるリスク

発端者との関係	病的バリエントを保有するリスク(%)	
	発端者が両眼性(100)	発端者が片眼性(15)
子(乳児)	50	7.5
親	5	0.8
きょうだい	2.5	0.4
めい・おい	1.3	0.2
おば・おじ	0.1	0.007 ^a
最初のいとこ	0.05	0.007 ^a
一般人口	0.007	

a 計算上は0.001%となるが一般人口のリスクと同一とした。

期の眼科的検査の対象としている(Skalet AH. PMID: 29056300)。本邦では非発症血縁者に対する *RBI* 遺伝学的検査の保険未適応等社会的状況が異なるが、まず発端者に対する遺伝学的評価を行い at risk の血縁者のサーベイランスへ繋げていく努力は必要であろう。

7) 今後の方向性

現在の網膜芽細胞腫治療の焦点は、早期発見による視力温存、毒性の最小化、二次がんリスクの低減化にある。遺伝学的検査と遺伝カウンセリングを患者とその家族のケアの組み入れるこ

とで、再発リスク評価、早期の検査と診断の重要性、患者とその家族に対する推奨スクリーニングの提供が可能となる。遺伝性の患者にとって、網膜芽細胞腫の発症は始まりにすぎず生涯にわたり高い二次がん発症リスクを背負っており、適切なサーベイランスの手法・時期について未解決の問題が多く残っている。リスク修飾因子のさらなる理解、画像診断の進歩、国際共同研究により、最良のサーベイランス方法の確立が遺伝性網膜芽細胞腫患者の将来のケアに重要である。

5. 遺伝性神経芽腫 (Neuroblastoma)

1) 神経芽腫の発症が報告されている疾患・症候群

1-1) 神経堤発生異常と関連する疾患

- ・先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hyperventilation syndrome, CCHS)
- ・Hirschsprung 病
- ・ROHHAD 症候群 (急性発症肥満、低換気、視床下部・自律神経機能障害症候群)

1-2) RASopathy

- ・Costello 症候群
- ・Noonan 症候群
- ・神経線維腫症 1 型

1-3) その他

- ・Beckwith-Wiedemann 症候群
- ・Li-Fraumeni 症候群
- ・遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群

2) 遺伝学的特徴

神経芽腫患者において、神経芽腫の家族歴を有する・両側性/同時多発性・低年齢発症などの遺伝的素因を有すると思われる特徴を有する患者は約 1-2% である。遺伝性神経芽腫の遺伝形式は常染色体優性遺伝、浸透率は約 63% と推定されている。以下に神経芽腫発症と関連する遺伝子について記述するが、遺伝性神経芽腫の遺伝学的研究は十分になされておらず、未知の責任遺伝子も多いことが示唆されている。

2-1) *ALK*: インスリン受容体ファミリーに属する膜貫通型チロシンキナーゼであり、活性化バリエーションにより下流の遺伝子カスケードが活性化し細胞増殖を促進する。*ALK* の生殖系列病的バリエーションを有する者の神経芽腫の浸透率は 50% 程度である。

2-2) *PHOX2B*: CCHS や Hirschsprung 病の発症に関与する遺伝子として知られている。CCHS の 90% 以上の症例にポリアラニン鎖伸長変異 (polyalanine repeat expansion mutation: PARM) が、約 10% には非ポリアラニン鎖伸長変異 (NPARM) が検出される。神経堤腫瘍発生リスクは NPARM を有する CCHS 患者で 45%

を有する患者で 1% 程度である。

2-3) RAS 経路の遺伝子:*HRAS* 病的バリエーションを有する Costello 症候群、*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *MEK1*, *RIT1* の病的バリエーションを有する Noonan 症候群が挙げられている。

2-4) *TP53*: Li-Fraumeni 症候群では神経芽腫の発症は稀とされているが、p.R337H の病的バリエーションを有する患者は神経芽腫発症リスクが高いことが示唆されている。

2-5) *CDKN1C*: Beckwith-Wiedemann 症候群患者の 2-5% に神経芽腫発症のリスクがあることが示唆されている。

3) 推奨サーベイランス

神経芽腫サーベイランスは、①*ALK* の病的バリエーションを有する者、②*PHOX2B*(NPARM) の病的バリエーションを有する CCHS、③*TP53* p.R337H の病的バリエーションを有する Li-Fraumeni 症候群、④*CDKN1C* の病的バリエーションを有する Beckwith-Wiedemann 症候群、⑤ *HRAS* の病的バリエーションを有する Costello 症候群、⑥ その他遺伝的素因を有することが示唆される濃厚な神経芽腫家族歴のある神経芽腫や両側/多発性神経芽腫の患者の近親者 (特に第 1 度近親者: 兄弟/姉妹/子供) を対象として行うことを推奨する。

米国 Children's Oncology Group の報告では 3,666 例の神経芽腫患者の診断年齢の中央値は 20 ヶ月であり、80% が 6 才までに診断され、98% が 10 才までに診断されていた。この報告をふまえて、6 才までは頻回 (3 ヶ月に 1 回程度) に検査を行い、6-10 才の間はフォロー期間をあけて (6 ヶ月に 1 回程度) 検索を行うことを推奨する。全神経芽腫の 80% は腹腔内病変で発症していることから腹部エコーは必須であり、縦隔病変 (20%) の検索には胸部レントゲンを行うことを推奨する。また、神経芽腫腫瘍マーカーとして血清 NSE・尿中 VMA/HVA の測定を同時に行う事も推奨されるが、Costello 症候群において尿中 VMA/HVA は神経芽腫の有無に関わらず高値に

なることがあるため結果の解釈に注意が必要である。

6. Gorlin 症候群 (Gorlin syndrome)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

PTCHI, *SUFU*, 常染色体優性遺伝、約 25%が de novo

ヘッジホッグ経路はリガンドのヘッジホッグ、受容体の *PTCHI*、隣接タンパクの *SMO*、転写因子の *GLII* と *SUFU* からなり、細胞の増殖とアポトーシス抑制に関与している。従ってこれら責任遺伝子の病的バリエーションにより、細胞の過増殖から身体奇形と発癌を来すと考えられている。

2) 診断

臨床症状として (1) 若年発症の基底細胞癌、(2) 顎骨嚢胞、(3) 足底と手掌小陥凹、(4) 大脳鎌の石灰化、(5) 1 親等以内の Gorlin 症候群患者の大症状を認める。また、約 50%の患者は粗い顔貌、大頭症、両眼解離を呈する。Gorlin 症候群は臨床症状でも診断されるが、*PTCHI* や *SUFU* の生殖細胞系列病的バリエーションの検出は遺伝学的診断になる。また Gorlin 症候群は髄芽腫など致死的な腫瘍を発症することがあり、Gorlin 症候群患者の家族は (特に乳児) は同定されていれば生殖細胞系列の遺伝学的検査を行うことが望ましい。

新規の小児髄芽腫患者では皮膚所見と全身所見をとり、家族にも同様の所見がないか検査する。特に 3 才以下の髄芽腫患者で病理像が結節性 (nodular) ないし線維形成性 (desmoplastic) の場合には、*PTCHI* や *SUFU* の遺伝学的検査を行う。

3) 小児期に発症するがん種

Gorlin 症候群の 5%の患者が 2 才までに髄芽腫を来し、病理組織は結節性ないし線維形成性である。散発性の髄芽腫より発症年齢は早いことが特徴であり、Gorlin 症候群の診断契機になりうる。髄芽腫に対する放射線療法により、照射野に多数の基底細胞癌が発生することが報告されており臨床的に注意が必要である。

Gorlin 症候群は多種の良性・悪性腫瘍を発症するが、多発性基底細胞癌が本症候群に特徴的

表6. Gorlin症候群の推奨サーベイランス

<i>PTCHI</i> 病的バリエーション保有者
<ul style="list-style-type: none">基底細胞がんのスクリーニングを10才までに開始し、毎年行う。発見後は頻度を増やす。乳児期に基本的エコー検査、8才から12-18か月ごとの顎骨レントゲン検査、18才までに卵巣エコー検査髄芽腫は低リスクなので、神経学的異常、頭囲変化、その他の変化がなければ検査は必要でない。髄芽腫では放射線照射部位の皮膚に腫瘍が発生しやすいため配慮が必要である。
<i>SUFU</i> 病的バリエーション保有者
<ul style="list-style-type: none">基本的に <i>PTCHI</i> 病的バリエーション保持者と同様だが、顎骨病変がなければ定期的なレントゲン検査は不要。髄芽腫の追加検査：3才までは4か月ごと、5才までは6か月ごとの脳MRI検査が必要。

で、顔、背部、頸部に多く、男女差はなく、10才代から若年成人に好発するが、2才での発症の報告もある。

このほか、乳児期に心臓線維腫、青年期以降の女性に卵巣線維腫を呈することがある。横紋筋肉腫や致死横紋筋腫の報告があるが稀である。

4) 遺伝学的特徴

Gorlin 症候群の多くは *PTCHI* 病的バリエーションを有するが、基底細胞癌を呈する患者には *PTCHI* 病的バリエーションが、髄芽腫を呈する患者には *SUFU* 病的バリエーションが比較的高頻度に検出される。Kool らは SHH 型髄芽腫 133 例 (小児 83 例) の遺伝子プロファイリングを行い、*PTCHI* 病的バリエーションが検出された 60 例中 2 例が生殖細胞系列病的バリエーションであったのに対し、*SUFU* 病的バリエーションが検出された 10 例中 6 例が生殖細胞系列病的バリエーションであったと報告している。

5) 推奨サーベイランス (表6)

5-1) *PTCHI* 病的バリエーション保有者: 10 才を過ぎたら 1 年に 1 回基底細胞癌の観察目的に皮膚科を受診する。基底細胞癌が観察されたらより頻回に皮膚科の診察を受ける。保因者は幼児期に心臓エコー検査を受ける。8 才には顎骨レントゲン検査を受け、18 才になれば卵巣エコー検査の検査を行う。脳画像検査は必須ではないが、神経学的異常や頭囲変化、その他異常所見があれば頭蓋窩腫瘍を考慮して適切な画像検査を行う。もし髄芽腫が見つければ放射線照射に由来する

皮膚腫瘍を回避するため放射線療法は避けるべきである。

5-2) *SUFU*病的バリエント保有者：現時点では髄芽腫のスクリーニングに関して頻度や方法は確立していない。しかし若年発症の髄芽腫では頻回のMRIを取ることが一部の施設で推奨され

ている。3才までは4か月おきにMRIをとり、5才までは6か月おきに撮影することを推奨する。*PTCHI*病的バリエントで髄芽腫が発生した場合は、放射線誘発性皮膚癌を避けるために、放射線照射を伴わない治療法を考慮すべきである。

7. ラブドイド腫瘍好発症候群 (Rhabdoid tumor predisposition syndrome 1, RTPS1, Rhabdoid tumor predisposition syndrome 2, RTPS2)

1) 責任遺伝子

SMARCB1 (RTPS1)、*SMARCA4* (RTPS2)、共に常染色体優性遺伝

2) 診断

小児腎腫瘍の中に病理組織検査により、横紋筋芽細胞に類似した細胞を示す一群があることがわかり、ラブドイド腫瘍と命名された。ラブドイド腫瘍と関連する腫瘍を好発する症候群である。RTPS1とRTPS2の責任遺伝子は異なるが、両遺伝子は同じクロマチン・リモデリングに関わる複合体の異なる構成因子をコードする。RTPS1とRTPS2は、同じいくつかの腫瘍病型を示すが、それぞれの病型の頻度は異なる(表7-1)。発生部位は、中枢神経 72%、腎 16%、軟部組織 12%、その他ほとんどの臓器に発生しうる。腎に発生すると腎ラブドイド腫瘍 (Rhabdoid tumor of kidney, RTK)、脳に発生すると非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍 (Atypical teratoid/rhabdoid tumor, AT/RT) と呼ばれる。ラブドイド腫瘍は 12 か月未満の軟部腫瘍の 14%を占める。また、乳児腎腫瘍の 18%を占めるが、小児腎腫瘍(1-14才)における比率は2%に下がる。AT/RTの頻度は他部位の腫瘍より高く、7才以下の脳腫瘍の6-7%を占め、やはり乳児に多い。ラブドイド腫瘍とAT/RTsの責任遺伝子は *SMARCB1* が98%、*SMARCA4* が2%である。ラブドイド腫瘍 100例の *SMARCB1* 遺伝子解析

表7-1. ラブドイド腫瘍好発症候群のスペクトラム腫瘍

	悪性ラブドイド腫瘍	SCCOHT
発症年齢中央値	20ヶ月 (出生から成人まで、多くは幼児期)	24才 (14ヶ月から56才)
5年生存率	10-30%	33%以下
細胞種類	通常ラブドイド細胞優位。小細胞成分の混在によりラブドイド細胞の同定が困難なこともある。	小細胞が50%、ラブドイド細胞類似の大細胞が50%
生殖細胞系列病的バリエーション保有	35%	43%
責任遺伝子/蛋白	<i>SMARCB1</i> >98%	<i>SMARCB1</i> <1%
発現消失	<i>SMARCA4</i> <2%	<i>SMARCA4</i> >98%

SCCOHT 卵巣小細胞癌高カルシウム型

表7-2. *SMARCB1*, *SMARCA4* 生殖細胞系列病的バリエーションの関連疾患

<i>SMARCB1</i> 保有者	遺伝子型
悪性ラブドイド腫瘍	機能消失バリエーション*
神経鞘腫症	機能消失/ミスセンスバリエーション
多発性髄膜腫	ミスセンスバリエーション
Nicolaides-Baraitser症候群	ミスセンスバリエーション
Coffin-Siris症候群	ミスセンスバリエーション
悪性末梢神経鞘腫症	機能消失バリエーション
<i>SMARCA4</i> 保有者	遺伝子型
悪性ラブドイド腫瘍	機能消失バリエーション
AT/RT	機能消失バリエーション
SCCOHT	機能消失バリエーション
Coffin-Siris症候群	ミスセンスバリエーション

機能消失バリエーション: ナンセンス、フレームシフト、欠失、a ミスセンスバリエーションが1例報告されている。AT/RT 非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、SCCOHT 卵巣小細胞癌高カルシウム型

の結果、35%が生殖細胞系列病的バリエーション、65%が体細胞病的バリエーションであった。生殖細胞系列バリエーションの内訳は、de novo 59%、性腺モザイク 9%、親より継承 32%であった。家族性腫瘍の場合、親に神経鞘腫症、子にAT/RTが発生することが多い。RTK、AT/RTの生存率は10-30%で、現在でも極めて予後不良な疾患である。ラブドイド腫瘍全体、及び、生殖細胞系列病的バリエーションを有するラブドイド腫瘍はともに12か月未満の乳児に多く、その生存率は他年齢に比して悪い。*SMARCA4* 病的バリエーションは卵巣小細胞癌高カルシウム型 (Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, SCCOHT) との関連が強い。

3) 小児期に発症するがん種

ほとんどのラブドイド腫瘍とAT/RTは小児期、特に乳児期に発症するが、神経鞘腫と卵巣小細胞癌高カルシウム型は成人に多い。

4) 遺伝学的特徴

ラブドイド腫瘍とAT/RTは *SMARCB1* および *SMARCA4* 機能消失型バリエーション (ナンセンス、フレームシフト、欠失) 保有者に発症する(表7-2)。神経鞘腫症は *SMARCB1* の機能消失型バリエーション/ミスセンスバリエーションのどちらかの保有者にも発症する。*SMARCB1* ミスセンスバリエーション保有者には、多発性髄膜腫、Nicolaides-Baraitser症候群 (薄毛、特異的顔貌、遠位四肢奇形および知的障害を特徴とする) が発症する。*SMARCB1* および *SMARCA4* ミスセンスバリエーション

表7-3. ラブドイド腫瘍の推奨サーベイランス

遺伝子	発生臓器	短縮型バリエント	ミスセンスバリエント
SMARCB1	脳	MRIを3カ月毎、5才まで	サーベイランス不要、発生リスクはないか極まれ
	腹部	全身MRIを5才まで実施、頻度は未決定、腹部超音波を3カ月毎、5才まで	サーベイランス不要、発生リスクはないか極まれ ^a
SMARCA4	脳	利用可能なデータなし、リスクは非常に低い	
	腹部	利用可能なデータなし、リスクは低いか非常に低い	
	卵巣	利用可能なデータなし、6カ月毎の腹部超音波を実施してよい。MRIの役割は不明、小児期以外では予防的卵巣切除術を考慮する。	

a 神経鞘腫がミスセンスバリエントにより発生する可能性がありMRIを実施してよい。

アント保有者には、Coffin-Siris 症候群（重度の知的障害、成長障害、特徴的な顔貌（疎な頭髮、濃い眉と睫毛、厚い口唇など）、手足の第5指の爪及び末節骨の無～低形成を特徴とする）が発症する。SMARCA4 機能消失型バリエント保有者には、SCCOHTが発症する。

5) 推奨サーベイランス（表7-3）

SMARCB1/SMARCA4 生殖細胞系列病的バリエント保有者は乳児期に発症することが多く、予後不良なので、サーベイランスの効果は不明である。一方、早期に治療された腎ラブドイド腫瘍は治癒しやすいというデータが報告されているので、効果があるかもしれない、欧米ではサーベイランス実施に向けた研究が始まっている。SMARCB1短縮型生殖細胞系列病的バリエント

の保有者に対しては、脳を対象にMRIを3カ月毎、5才まで実施する。また、腹部を対象に全身MRIを5才までに数回、超音波検査を3カ月毎に5才まで実施する。またSMARCB1ミスセンス生殖細胞系列バリエントの保有者は、腫瘍を発生しないか、ごくまれに発生するので、スクリーニングは不要である。SMARCA4短縮型生殖細胞系病的バリエント保有者の脳や腹部腫瘍リスクは非常に低いらしく、スクリーニングに利用可能なデータはないが、SCCOHT発生のリスクがあるので、6カ月毎の腹部超音波検査を実施してよい。MRIによるスクリーニングの役割は不明である。小児期以外の保有者に対しては、予防的卵巣切除術を実施してよい。RTPSの知名度が低く、広報活動が重要である。

8. 遺伝性消化管がん症候群 (Inherited gastrointestinal cancer syndromes)

8-1. 家族性腺腫性ポリポーシス (家族性大腸腺腫症) (Familial adenomatous polyposis, FAP)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

APC、常染色体優性遺伝、古典的 FAP の 90% は遺伝性である。

20~25% は *de novo*、*de novo* 症例では体細胞モザイクを認めることがある。

2) 診断と疫学

有病率は 1/9,000~18,000。小児期後期から 10 才代 (最年少 8 か月) で多数の腺腫が大腸に発生する。大腸全摘術を行わないと平均 39 才で大腸がんを発症する。本症では大腸のみならず、十二指腸・空腸・胃のポリープ、また十二指腸がん (大腸がんに次いで多い消化管がん) などを合併する。

消化管外病変として肝芽腫 (小児)、デスマイド腫瘍、甲状腺乳頭がん (生涯リスク 2-7%、若年成人、女性に多い)、骨腫、軟部腫瘍、中枢神経腫瘍 (<1%、特に髄芽腫) などがみられる。

3) 小児期に発症するがん種

大腸がんは、極めて希に小児、思春期に発症することがある。

肝芽腫を 0.3~1.6% に伴い、その多くは 3 才までに発症する。小児の肝芽腫の 10% に *APC* 病的バリエーションを認め、FAP の家族歴を認めない *de novo* 症例も含まれる。一方、デスマイド腫瘍は、良性の腫瘍であるが大腸がんに次ぐ死因となる。好発部位は腹腔で、腹部手術を契機に発症しやすく、術後再発率が高い。肝芽腫とデスマイド腫瘍は、腫瘍の *CTNNB1* 体細胞系列病的バリエーションが孤発例に多く認められ、FAP に合併した腫瘍との鑑別に有用とされる。

そのほか先天性網膜色素上皮腫大 (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: CHRPE)、骨腫、皮膚嚢胞、軟部腫瘍が合併することがある。骨腫、軟部腫瘍とくに項部型線維腫と FAP の合併は Gardner 症候群 (Gardner-associated fibroma: GAF)、中枢神経

系腫瘍と FAP の合併は Turcot 症候群と呼ばれ、いずれも小児の発症例がある。

4) 遺伝学的特徴

APC 遺伝子の 5' または遠位 3' 末端あるいはエクソン 9 の病的バリエーションは、古典的 FAP に比較して消化管ポリポーシスの発症年齢が高く、また軽症である attenuated FAP (AFAP) の表現型を呈する。

APC 生殖細胞系列のコドン 543-713 または 1310-2011 領域の病的バリエーションでは、デスマイド腫瘍のリスクが高く、大腸全摘術の時期を可能な限り遅らせる、一期的手術を行なうことが理想である。一方、肝芽腫の発症と関連する遺伝子型の報告は、現在のところない。

5) 推奨サーベイランス (表 8)

American College of Gastroenterology の診療ガイドラインでは、デスマイド腫瘍のスクリーニングとして画像検査を推奨していない。本ワークショップの委員のコンセンサスとして、デスマイド腫瘍の家族歴のある症例において、大腸全摘術などの術後は 1~3 年毎、その後 5~10 年毎に腹部 MRI を提案する。

遺伝子型に基づく推奨サーベイランスは一定の見解に至っていない。

6) サーベイランスの心理社会的影響

FAP のリスクを有する小児期の血縁者に対する、遺伝学的検査のタイミングは議論があるものの、検査や治療など医療的介入への直接的な影響 (例: 肝芽腫のスクリーニング)、家族の希望などを考慮のうえで 10 才前の遺伝学的検査を検討する。FAP と共に生きることは心理社会的負担が大きく、包括的な遺伝カウンセリングが必要であり、遺伝カウンセラーとメンタルヘルスカウンセラーによる長期フォローが前提となる。

8-2. *MUTYH* 関連ポリポーシス (*MUTYH*-associated polyposis, MAP)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

MUTYH、常染色体劣性遺伝

表8. 遺伝性消化器がん症候群の推奨サーベイランス（小児期）

対象臓器・腫瘍	診察・検査	検査時期と頻度
家族性腺腫性ポリポーシス (FAP)		
大腸	S状結腸鏡または全大腸内視鏡	10-15才から大腸全摘術まで、1年に1回
上部消化管	上部消化管内視鏡	大腸全摘術後あるいは20-15才から、1年に1回
甲状腺	甲状腺の触診と超音波 ^a	15-19才から、1年に1回
肝芽腫	腹部超音波と血清AFP	乳児期早期から7才まで、4-6ヶ月に1回
デスマイド腫瘍	腹部触診、腹部MRI ^b	大腸全摘術後あるいは他の手術後、1-3年に1回、その後5-10年に1回
髄芽腫	診察	小児期から、1年に1回
Attenuated FAP (AFAP)		
大腸	大腸内視鏡	15-19才から、3年に1回、腺腫検出後は1年に1回
Peutz-Jeghers症候群 (PJS)		
消化管	上部消化管内視鏡、カプセル内視鏡、および、大腸内視鏡	8才、もしくは、症状があればさらに低年齢で実施。ポリープがあれば3年に1回、なければ18才で再検査
精巣、卵巣と子宮頸部	診察	小児期から、1年に1回
若年性ポリポーシス症候群 (JPS)		
大腸	大腸内視鏡	12-15才から、1年に1回、ポリープが検出されなくなるまで、その後は3年に1回
上部消化管	上部消化管内視鏡	15才から、1-2年に1回
小腸	カプセル内視鏡	15才から、1-2年に1回

a 甲状腺超音波検査を1年に1回考慮する。b デスマイド腫瘍の家族歴がある場合。

2) 診断

AFAP (10~100 個の腺腫) の表現型を示す。

3) 推奨サーベイランス

小児期に大腸がんを合併することは極めて希であり、18 才から 2 年に 1 回のコロノスコーピーを推奨する。大腸がんの生涯リスクは 60%である。

8-3. Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

STK11/LKB1、常染色体優性遺伝、約 90%の症例に病的バリエーションを認め、約 25%は de novo

2) 診断

小腸を好発部位とする全消化管の過誤腫性ポリポーシス、口唇など粘膜の色素斑を特徴とする。本症では、病理学的に平滑筋の樹枝状増生を伴う PJS type ポリープを呈する。色素斑は本疾患の小児の 90%に認め、年齢とともに退色していく。消化管ポリポーシスは、小児期に腸重積 (10 才までに 15%、20 才までに 50%が合併)、消化管出血、貧血、腹痛、消化管通過障害で発症する。

本症は、(i)PJS type ポリープが 2 個以上、(ii)

数に関係なく PJS type ポリープがあり、PJS の家族歴を有する、(iii) PJS の家族歴を有し、粘膜の色素斑を伴う、(iv) 数に関係なく PJS type ポリープがあり、粘膜の色素斑を伴う、以上のいずれかを満たし、若年性ポリポーシス症候群、遺伝性混合性ポリポーシス症候群、*PTEN* 過誤腫症候群 (*PTEN* hamartoma tumor syndrome, PHTS)、Camey complex を鑑別することで診断される。

3) 小児期に発症するがん種

生涯にわたり消化管、膵臓、乳腺、精巣、卵巣にがん種の発症リスクがあり、その頻度は 20 才までに 1-2%、50 才までに 30%以上、70 才までに 80%以上とされる。女性では、卵巣の輪状細管を伴う性索腫瘍 (ovarian sex cord tumors with annular tubules, SCTAT) あるいは粘液性腫瘍、子宮頸部の高分化型腺癌など希な腫瘍を合併し、SCTAT は最年少で 4 才の症例が報告されている。男児では、精巣の large-cell calcifying Sertoli cell tumors(LCCSCT)を両側性に認めることがある。性腺腫瘍は思春期早発症や早発女性化乳房を伴うことがある。

4) 推奨サーベイランス (表 8)

本症においては、小児期の消化管がん種の合

併は希であり、サーベイランスの主な目的は消化管の通過障害や腸重積の予防である。各種サーベイランスに際しては、被曝を最低限にする配慮が必要である。成人期には消化器に加えて、25才から乳腺と女性生殖器、30才から膵臓のスクリーニングを行なう。遺伝子型に基づく推奨サーベイランスは一定の見解に至っていない。

5) サーベイランスの心理社会的影響

パネルを用いた遺伝性腫瘍の遺伝学的検査が普及するに伴い、*STK11* の病的バリエーションが同定される機会が増え、JPS の疾患概念が広がる可能性がある。本症の色素斑は年齢とともに退色し、成人では明らかでないことに注意が必要である。十分な遺伝子型に基づく発がんのリスクの機序が解明されるまでは、すべての PJS 症例がサーベイランスの適応と考え対応する必要がある。

8-4. 若年性ポリポシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome, JPS)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

BMPRIA または *SMAD4*、常染色体優性遺伝、20-40%の症例にいずれかの遺伝子の病的バリエーションを認め、約25%は *de novo*

2) 診断

家族性に消化管の若年性ポリポシスを呈し、ポリープは病理学的に過誤腫の特徴を有する。小児期発症例では、血便、貧血、腹痛、腸重積を契機に診断される。

5 個以上の若年性ポリープを大腸に認める、大腸以外の消化管の若年性ポリープあるいは数に関係なく若年性ポリープを大腸に認め JPS の家族歴を有する、のいずれかを満たし、その他の消化管ポリポシスを鑑別することで診断される。30%の症例で、心臓または血管系 (中枢神経

など) の先天異常を合併する。

3) 小児期に発症するがん種

小児に多い孤発の若年性ポリープは、がんのリスクは高くないとされる。一方、本症では大腸がんを代表とする消化管がんのリスクが高い。小規模研究に基づくデータであるものの、大腸がんの相対危険度 34% (95%CI:14.4-65.7) また大腸がんの生涯リスクは 39%、胃型では胃がんを 21%に合併する。

4) 遺伝学的特徴

遺伝子型と表現型の関連は十分には解明されていないものの、*SMAD4* 病的バリエーション症例では遺伝性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)、全身の心血管病変を伴いやすいとされる。

5) 推奨サーベイランス (表 8)

JPS における推奨サーベイランスを表 1 に示す。本症においては、若年性ポリープが腺腫性の変化をきたし、がんに進展すると考えられる。ポリープ切除術は、出血や消化管閉塞に対する治療であるばかりでなく、がんのリスクを軽減する。*SMAD4* 病的バリエーション例では、頭部 MRI で中枢神経系の血管病変の評価、SpO2 が低ければ肺の血管病変を評価する。動静脈奇形は年齢とともに進行するため、思春期後、結婚前、出産後、あるいは 5-10 年毎のサーベイランスを予定する。

6) サーベイランスの心理社会的影響

過誤腫性ポリポシスには JPS 以外に PJS や PHTS といった複数の疾患があり、各疾患後に合併しやすいがん種が異なることから、的確な診断が重要である。JPS と診断された小児患者の無症状の兄弟については、12-15 才までにサーベイランスを開始する。

9. 体質性ミスマッチ修復欠損症候群

(Constitutional mismatch repair deficiency Syndrome, CMMRD)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

MSH2, MSH6, MLH1, PMS2、常染色体劣性遺伝

2) 診断

CMMRD に比較的好くみられるがん腫(高悪性度神経膠腫、Tリンパ芽球性リンパ腫、大腸がん)を発症した患者に、カフェオレ班を認めた場合などは本疾患を疑う。European "Care for CMMRD (C4CMMRD)" consortium はスコアリングシステムを策定しており、3点以上の患者はCMMRDを疑い遺伝学的検査の実施を推奨している(表9-1)。遺伝学的検査でミスマッチ修復(mismatch repair, MMR)遺伝子(*MSH2, MSH6, MLH1, PMS2*)のうち一つに両アリの病的バリエントを認めた場合、CMMRDが強く疑われるが、これらの遺伝子のバリエントには病的意義が不明なバリエント(variant of uncertain significance, VUS)も多く、CMMRDの診断は慎重になされるべきである。このため遺伝学的検査を実施するにあたり、いくつかのスクリーニングテストが開発されている。

MMR タンパクの腫瘍組織免疫組織染色

(Immunohistochemistry, IHC) は大腸がんの診断時検査として広く行われており、スクリーニングテストとして最初に行われるべき検査である。IHCで正常組織と腫瘍細胞双方のMMRタンパクの発現が欠損している場合、CMMRDが強く疑われる。*PMS2*や*MSH6*の両アリの短縮型病的バリエントの場合、それぞれのタンパクは欠損するが、*MLH1*や*MSH2*の場合、それぞれ*PMS2*や*MSH6*の同時欠損を伴う。ミスセンスバリエントの場合はタンパクの欠損を伴わないこともあるので注意が必要であり、陽性であったとしてもCMMRDを完全に否定することはできない。血液腫瘍患者やがん未発症の場合は皮膚生検組織を用いてIHCを行う。

リンチ症候群において感度、特異度ともに非常に高いマイクロサテライト不安定性(microsatellites instability, MSI)検査は、CMMRDの腫瘍、特に非消化器がんでは陰性になりうるため、CMMRDの診断ツールの一つとはしない。最近、多くの小児がん患者の腫瘍細胞の変異率が<10/MBであるのに対し、CMMRD患者では100/MBであることが証明された。このようなCMMRDに非常に特異的な所見が今後の診断アルゴリズムにおいて重要な位置を占めることになるかもしれない。

表9-1. がん患者においてCMMRDを疑うC4CMMRDスコアリングシステム(3点以上の場合、遺伝学的検査を行う)

がん/前がん病変：以下の病変を少なくとも1病変有する(必須)	
リンチ症候群スペクトラムのがん ^a を25才未満で発症	3
多発性消化管腺腫症を25才未満で発症、かつ、APC/MUTYHの病的バリエントを有しない、あるいは、単発の高悪性度異形成性腺腫を25才未満で発症	3
WHO grade IIIあるいはIVの神経膠腫を25才未満で発症	2
T細胞性非ホジキンリンパ腫、あるいは、テント上PNETを18才未満で発症	2
がんを18才未満で発症	1
以下の特徴を有する(非必須)	
1型神経線維腫症の臨床所見、および/あるいは、直径1cmを超える低色素性、および/あるいは、高色素性皮膚病編	2
第一度、あるいは、第二度近親者がリンチ症候群	2
第一、第二、あるいは、第三度近親者がリンチ症候群スペクトラムのがん ^a を発症	1
同胞がリンチ症候群スペクトラムのがん ^a 、高悪性度神経膠腫、テント上PNET、あるいは、非ホジキンリンパ腫を発症	2
同胞が小児がんを発症	1
多発性毛母腫	2
単発性毛母腫	1
脳梁欠損、あるいは、非治療関連海綿腫	1
両親が近親結婚	1
IgG2/4、あるいは、IgAの欠損/低下	1

a 子宮内膜がん、小腸がん、尿管がん、腎盂がん、胆管がん、胃がん、膀胱がん。PNET 原始神経外胚葉性腫瘍

3) 小児期に発症するがん種

CMMRD のがん発症年齢の中央値は 7.5 才だが、0.4-39 才の広範囲に及ぶ。発症するがん種は多岐に渡るが、最もよく見られるのは脳腫瘍で、消化管がんと血液腫瘍がこれに続く。血液腫瘍と脳腫瘍の発症年齢の中央値は、それぞれ 6.6 才、10.3 才である。脳腫瘍のほとんどは悪性神経膠腫だが、低悪性度の部位を伴うこともある。中枢神経系の胚細胞種や髄芽腫の発症もまた報告されている。最も頻度の高い血液腫瘍は非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) で、特に T 細胞性 NHL が多い。T 細胞性急性リンパ性白血病や急性骨髄性白血病もまた見られる。

CMMRD ではリンチ症候群関連悪性腫瘍もみられ、多くは大腸がんであるが、小腸や子宮内膜、卵巣、尿路系のがんもまた見られる。CMMRD 患者のほとんどが、attenuated 家族性大腸腺腫症に類似した、100 以下のポリープからなる多発同時腺腫を呈し、全ての患者が 30 才までにポリポーシスと診断される。この他にも多岐にわたるがん種の発症や、多臓器からのがんの発症が報告されており、骨肉腫や横紋筋肉腫といった小児肉腫、神経芽腫やウイルス腫瘍などの小児がんが含まれる。これらの腫瘍は 10 才までに発症することが多いが、ほとんどの CMMRD 患者は小児期にがんを発症し、第一のがんの発症後の生存期間の中央値は 30 ヶ月未満である。

4) 遺伝学的特徴

CMMRD では全ての MMR 遺伝子の両アレル病的バリエーションが報告されているが、頻度は

リンチ症候群とは全く異なり、*PMS2* と *MSH6* の頻度が高く、*MSH2* と *MLH* の病的バリエーションが検出されることは稀である。これは *PMS2* や *MSH6* のヘテロ接合性病的バリエーション保有者のがん浸透率や侵襲性が低い一方で、*MSH2* のホモ接合性ヌルバリエーション保有者の致死率が高いことが原因であると示唆されている。CMMRD が非常に稀な疾患であり、遺伝子型と表現系の関連を示唆することは困難である。

両親は MMR 遺伝子病的バリエーションの保有者であるはずだが、*PMS2* や *MSH6* のヘテロ接合性病的バリエーション保有者の浸透率が *MSH2* や *MLH1* より低いため、がんを発症した CMMRD の小児の両親のがんに罹患していないことも多い。しかし、CMMRD の小児のがん発症のリスクは、他のどのがん易罹患性症候群のそれよりも高い。

5) 推奨サーベイランス (表 9-2)

C4CMMRD と国際 CMMRD Consortium は、年齢に応じた腫瘍発生率に基づいたサーベイランス法を提唱しており、消化管、中枢神経系、および、血液腫瘍に焦点を当てたサーベイランスは小児期早期に開始し、泌尿生殖器系腫瘍のサーベイランスはより遅くに開始することとしている。AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop では、これらを一歩修正した推奨サーベイランスを策定した。

CMMRD 患者において脳腫瘍は乳児期にも見られるため、0 才児であっても診断後すぐに適切な画像検査がなされるべきであるとした。経泉門超音波検査は、特異性、有効性ともに低いことが指摘されたため、診断時、診断後は 6 ヶ月ご

表9-2. CMMRDの推奨サーベイランス

検査	開始年齢	頻度	対象腫瘍	備考
脳MRI	診断時	6ヶ月毎	脳腫瘍	全身MRIとの置き換えは不可
全身MRI	6才	1年毎	全腫瘍	脳MRIは別途実施する
血算	1才	6ヶ月毎	白血病	考慮する
腹部超音波	1才	6ヶ月毎	リンパ腫	考慮するが、全身MRIで代替可能
上部消化管内視鏡、カプセル内視鏡、回腸大腸内視鏡	4から6才	1年毎	胃消化管腫瘍	ポリープを検出した場合、頻度を上げる
婦人科診、経膈超音波、子宮内膜掻爬診 (pipelleを用いる)、尿細胞診、検尿	20才	1年毎	泌尿生殖器腫瘍	リンチ症候群にならう

と、また、有症状時は脳MRI検査を実施することを推奨する。消化管のサーベイランスには、ポリープ発見時に切除術を合わせて行うことが可能な内視鏡検査が有用である。6才で大腸ポリープが発見されたとの報告があり、回腸大腸内視鏡は6才時から開始し、ポリープが発見されるまでは内視鏡検査を1年ごとに行う。一旦ポリープを認めたら、6ヶ月ごとに内視鏡検査を実施する。高度な異形成を呈するポリープはがんへの高リスクであり、高度異形成ポリープを有する患者、あるいは、非常に多くのポリープを有する患者には、大腸切除術を考慮すべきである。CMMRDでは、小腸ポリープの発症年齢は大腸ポリープより遅いことが知られているが、小腸ポリープは10才代から認められるようになるため、上部消化管内視鏡やカプセル内視鏡を8才時に開始することを推奨する。

悪性リンパ腫や白血病などの血液腫瘍は3番目に多い悪性腫瘍だが、これを早期に発見する有効な検査法がなくサーベイランスを推奨しない。しかし、6ヶ月ごとの血算、腹部超音波検査をサーベイランスとして考慮しても良い。幼少期にWilms腫瘍や神経芽腫が発症したとの報告から、将来的には幼少期の超音波検査の有効性が示唆されることになるかもしれない。患児の両親に腹部腫瘍や血液腫瘍の早期症状について教育し、これらを疑った場合は早急に検査を受ける様に促すことが重要である。

本推奨プロトコールで修正した最も重要な点は、全身MRIを採用したことである。これはいくつかのエビデンスに基づいており、第一にCMMRDの10-15%に予測困難な腫瘍が発生す

ることである。これらには骨軟部腫瘍や、泌尿生殖器系がん、また、0-10才の後半によく発症するがんが含まれる。第二に、Li-Fraumeni症候群において全身MRIが、特に鎮静を必要としない小児に対する適切な検査法として有用であったことである。このため、現時点では、6才から、あるいは、鎮静を要しない小児に対して、年1回の全身MRIを推奨する。全身MRIは超音波検査や脳MRIの代替ではないことに留意する。脳MRIは中枢神経系腫瘍を検出するため、全身MRIとは別に6ヶ月ごとに実施すべきである。

CMMRD患者の泌尿生殖器系がんは、リンチ症候群と比較して、より低年齢で発生するので、泌尿生殖器系がんは10才代にも発症することがあるので、泌尿生殖器系がんの検出には全身MRIと腹部超音波検査を用いるが、20才を超えてからは、経膈超音波検査やPipelleを用いた子宮内膜掻爬診、尿細胞診、検尿を1年ごとに合わせて行うことを推奨する。

6) 治療上の留意点

化学療法や放射線照射によりCMMRD患者が重篤な有害事象を呈したとの報告はないが、DNA修復機構が破綻していることを考慮すると、遺伝毒性を有する薬剤や放射線照射は極力回避すべきであろう。

CMMRDのがんが治療抵抗性であることはよく知られている。特にDNA修復機構を介して抗腫瘍効果を発揮するメルカプトプリンやテモゾロミドに対する抵抗性は高い。一方でアルキル化剤やアントラサイクリンの効果には問題がないことがわかっている。

10. 多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

MEN1、常染色体優性遺伝、約10%は de novo *MEN1* は細胞周期制御、転写制御、ゲノム安定性などに関与する核タンパクである *menin* をコードしており、臨床的に MEN1 と診断される患者のうち家族例の80-95%、散发例の65-70%で病的バリエーションが認められる。MEN1 の臨床診断基準を満たすものの *MEN1* 病的バリエーションを認めない患者は腫瘍発生年齢が高い傾向があるが、これらの患者の一部では *CDKN1B* の病的バリエーションが認められ、“MEN4”と呼ばれることがあるが、きわめてまれである。

2) 診断

わが国では表10-1の診断基準が公表されている。一般集団における原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT)、膵消化管神経内分泌腫瘍 (GEPNET)、下垂体腫瘍のうち、MEN1 はそれぞれ1-3%、6-10%、最大1%、を占める。以下のような条件を呈する患者ではMEN1 を積極的に疑い、*MEN1* の遺伝学的検査が推奨される。

- ・ 複数の MEN1 関連腫瘍を有する患者
- ・ MEN1 関連腫瘍を有し、MEN1 と診断された一度近親者がいる患者
- ・ 30才以前の若年性 PHPT
- ・ 複数腺が腫大する PHPT
- ・ PHPT の再発
- ・ ガストリノーマ
- ・ 若年発症 (30才以前) のインスリノーマ
- ・ 多発性 GEPNET
- ・ 関連病変の既往歴、家族歴

下垂体腫瘍では、30才以下の発症でも *MEN1* 病的バリエーション保有率は低いいため、単発性下垂体腫瘍患者に対する *MEN1* 遺伝学的検査の有用性は明らかではない。

3) 小児期に発症する腫瘍

MEN1 の関連腫瘍の浸透率と好発年齢は以下の通り。小児期ではインスリノーマや下垂体腫

表10-1. MEN1の診断基準

以下のうちいずれかを満たすものをMEN1と診断する。

【複数腫瘍】 原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腫瘍のうち2つ以上を有する。

【家族歴】 上記3病変のうち1つを有し、一度近親者にMEN1と診断された者がいる。

【遺伝子】 上記3病変のうち1つを有し、*MEN1* の病的バリエーションが確認されている。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で病的バリエーションが同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症 *MEN1* 病的バリエーション保有者 (キャリア)」とよぶ。

MEN1 多発性内分泌腫瘍症1型

瘍が臨床的に問題になりうる。PHPT は小児期に発症したとしても軽症にとどまり、問題になることは少ない。

3-1) PHPT: ほぼ完全浸透。病理学的には過形成。20才代なかばまでに約半数が発症するが、比較的軽症であるため気づかれないことが多く、発症者の平均診断時年齢は40才代。

3-2) GEPNET: 浸透率約60%。好発年齢は30-50才代でほとんどは20才代以降に発症するが、インスリノーマは約1/4が20才以前に発症する。機能性腫瘍ではガストリノーマ (十二指腸粘膜に多発) とインスリノーマが多い。GEPNET を発症した症例の75%は診断時に複数腫瘍を認める。

3-3) 下垂体腫瘍: 浸透率約50%。好発年齢は散发例とほぼ同様で臨床的にも特徴的な所見はないため、下垂体腫瘍を契機にMEN1が診断されることは少ない。機能性腫瘍ではプロラクチノーマが最も多く、次いでGH産生腫瘍が多い。

3-4) 副腎皮質腫瘍: 浸透率約20-40%。小児期の発症はほとんどない。ほぼすべて非機能性で進行も遅いので、手術を要する例は少ない。

3-5) 胸腺NET: 浸透率約5%。小児期の発症はほとんどない。頻度は低いが悪性度が高く、10年生存率は30%程度。

3-6) 皮膚腫瘍: 顔面血管線維腫や脂肪腫、結合組織母斑を40-80%に認める。

4) 遺伝学的特徴

MEN1 のコード領域に広く病的バリエーションが分布しており、明らかな遺伝型-表現型の相関はない。病的バリエーションの部位や種類 (たとえばナンセンス/フレームシフトバリエーション vs. ミス

表10-2. MEN1病的バリエント保有者に対する推奨サーベイランス

病変	開始年齢	毎年の生化学検査	画像検査
インスリノーマ	5才	空腹時血糖、インスリン	なし
下垂体腫瘍	5才	プロラクチン、IGF-1	頭部MRI
PHPT	8才	血清カルシウム、リン、PTH	なし
膵NET	10才	クロモグラニンA、膵ポリペプチド ^a	腹部MRI
副腎皮質腫瘍	10才	なし	腹部MRI
消化管・気管支・胸腺NET	20才	なし	胸腹部CT/MRI
ガストリノーマ	20才	空腹時ガストリン	なし

a クロモグラニンA、膵ポリペプチドは国内では測定されていない。NET 内分泌腫瘍, PHPT 原発性副甲状腺機能亢進症

センスバリエント) による個々の病変の浸透率の違いについての報告はあるが、患者の臨床マネジメントに反映できるような差はない。

5) 推奨サーベイランス (表 10-2)

MEN1病的バリエント保有者に対するサーベイランスは、個々の病変を発症した最若年の報告に基づいて開始時期が推奨されている。ただし、若年で発症する病変は頻度が少なくかつ臨床的にも軽症のものが多いため、状況によってサーベイランス開始を16才まで遅らせることを提案している報告もある。日本において、発端者である親がMEN1と診断されたあとの子どもの発症前診断が実施されている時期についてのデータはないが、学童期以前に行っている施設は少ないものと考えられる。

11. 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

RET、常染色体優性遺伝、臨床像および遺伝型に基づいて MEN2A と MEN2B に分類される。

MEN2A の 5%、MEN2B の 50–75% は de novo。

2) 診断

わが国では表 11 の診断基準が公表されている。甲状腺髄様癌のうち約 30% は MEN2 によるものであり、すべての甲状腺髄様癌患者に対する *RET* 遺伝学的検査(保険適用)が推奨されている。以前は甲状腺髄様癌のみを発症する家系を家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma, FMTC) として第 3 の病型に位置付けていたが、2015 年の米国甲状腺学会による改訂ガイドラインでは FMTC は MEN2A の亜型に分類された。MEN2 全体のうち MEN2A が約 95% を占める。

MEN2A と MEN2B は臨床像により分類されている。MEN2A では甲状腺髄様癌 (100%) の他、褐色細胞腫 (60%)、原発性副甲状腺機能亢進症 (10%) を認める。一部の症例ではヒルシュスプルング病や上背部のアミロイド苔癬を合併する。MEN2B では甲状腺髄様癌 (100%)、褐色細胞腫 (80%) に加え、眼瞼、口唇、舌の粘膜神経腫 (100%) やマルファン様体型 (80%) が特徴的である。後述のように MEN2A と MEN2B は遺伝型によって明確に区別できる。

3) 小児期に発症するがん種

MEN2 では甲状腺髄様癌の浸透率は 100% であり、大多数の症例は成人前に発症しているが、進行が緩徐であることや自覚症状に乏しいことから、発端者の診断時年齢は 40 才代である。褐色細胞腫は思春期以降に発症する。MEN2B に伴う眼瞼、口唇、舌の粘膜神経腫は幼児期から発生し、次第に数が増える。悪性ではなく、腫瘍としての治療は必要としないが、顔面に発生するために整容上の問題を生じたり、咀嚼に支障をきたしたりすることがある。

4) 遺伝学的特徴

表11. MEN2の診断基準

1) 以下のうちいずれかを満たすものをMEN2 (MEN2AまたはMEN2B) と診断する。
【複数腫瘍】 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
【家族歴】 上記2病変のいずれかを有し、一度近親者にMEN2と診断された者がいる。
【遺伝子】 上記2病変のいずれかを有し、*RET*の病的バリエントが確認されている。

2) 以下を満たすものを家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) と診断する。FMTCはMEN2Aの亜型と位置付けられる。
 ・甲状腺髄様癌を有する。
 ・甲状腺髄様癌の家族歴がある。
 ・それらの者のすべてが他のMEN2病変 (褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症、粘膜神経腫など) を有していない。

患者の血縁者に対する発症前遺伝子診断で病的バリエントが同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者は「未発症*RET*病的バリエント保有者 (キャリア)」とよぶ。

a 1名の患者の臨床像をもとにFMTCの診断はできない。MEN2Aにおける甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が100%ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2AとFMTCの厳密な区別は不可能である。MEN2Bは身体的な特徴からMEN2AやFMTCと区別できる。MEN2 多発性内分泌腫瘍症2型

*RET*は癌遺伝子であり、MEN2 の原因となる病的バリエントは機能獲得型ミスセンス塩基置換である。アミノ酸置換を生じたコドンと病型には強い相関があり、米国甲状腺学会は既知の病的バリエントを甲状腺髄様癌リスクに基づいて、“HST” (highest、コドン 918)、“H” (high、コドン 634 および 883)、“MOD” (moderate、その他のコドン) に分類している。MEN2B 患者はほぼすべて p.M918T バリエントを有している。MEN2A 患者の約半数は p.C634F/G/R/S/W/Y バリエントを認める。

HST バリエントでは小児期に、H バリエントも 20 才までに甲状腺髄様癌を発症する。MOD バリエントでは 10 才以降に発症するが、青年期まで発症しない例も多く、個人差が大きい。甲状腺髄様癌の悪性度も HST>H>MOD の順である。

一般に褐色細胞腫は約 10% が悪性、約 10% が異所性に発生すると言われているが、MEN2 に伴う褐色細胞腫はほぼ全例が副腎発生で、悪性 (遠隔転移) 例も極めて少ないのが特徴である。MEN2 発端者全体の約 1/3 は診断時に両側副腎に発生しており、1/3 は異時性に両側に発症する。

原発性副甲状腺機能亢進症は浸透率も低く、かつ比較的軽症にとどまることが多い。MEN2A

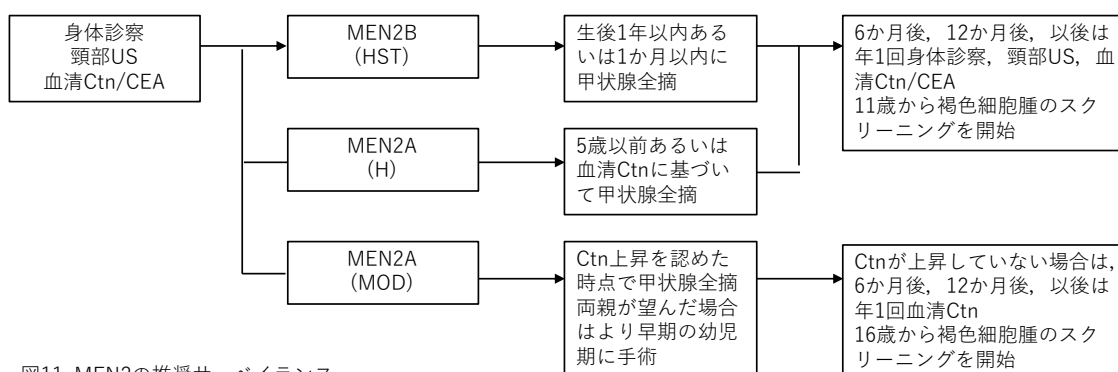


図11. MEN2の推奨サーベイランス

の中でも原発性副甲状腺機能亢進症の浸透率は遺伝型によって異なる。

5) 推奨サーベイランス (図 11)

小児に対して推奨されているサーベイランスと治療を図 11 に示す。MEN2 と診断された発端者の子に対しては乳幼児期に発症前遺伝学的検査を行い、遺伝型に基づいたサーベイランスと予防的 (早期) 手術を検討する。

5-1) 甲状腺髄様癌: 甲状腺髄様癌のサーベイランスは頸部超音波検査と血清カルシトニン (Ctn) 濃度の測定によって行う。図 11 に示すように、米国甲状腺学会ガイドラインでは、HST および H バリエント保持者に対しては、遺伝型に基づいて発症前 (乳幼児期) の甲状腺全摘術を推奨しているが、わが国では Ctn 値の上昇 (基礎値もしくはカルシウム負荷試験での陽性反応) を認めた時点で手術に踏み切るのが普通である。Ctn は乳児では高値を示し、3 才ごろまで徐々に低下するので、この年齢では発症の確認や病勢判断における Ctn の有用性は限定的であることに注意を要する。

HST バリエントを有する MEN2B 患者の多くは de novo 症例であり、これらの症例が診断されるのは通常 5 才以降になってからである。MEN2B の甲状腺髄様癌は MEN2A のそれに比べて発症が早く、かつ悪性度も高いため、発端者の場合は診断時にすでに所属リンパ節転移や遠隔転移をきたしていることが多い。

H バリエントを有する MEN2A 患者の手術は、外科手術のリスクとのバランスで遅らせることもできる。この場合は 3 才以降毎年の頸部

超音波検査と Ctn 測定を行う。血中 Ctn が 40 pg/mL 未満の時は転移を伴うことはまれであり、画像検査や触診で異常所見がなければ頸部リンパ節郭清はしばしば省略される。

MOD バリエントを有する MEN2A 患者の発症時期は遺伝型によっても、また同じ遺伝型でも個人によってばらつきが大きいため、手術時期の決定はより難しい。米国甲状腺学会ガイドラインでは、血清 Ctn の上昇を認めた時点や吸引細胞診で病理学的に発症を示唆する所見を得た時点での手術を推奨している。患者や家族に定期的サーベイランスの意義を理解させることが重要である。

頸部超音波検査による甲状腺髄様癌の検出感度は血清 Ctn に劣るので、超音波所見で癌の存在を否定したり手術を延期する根拠とししてはならない。

5-2) 褐色細胞腫: HST バリエント、H バリエント陽性の場合には 11 才から、MOD バリエントでは 16 才から開始する。検査は血漿遊離メタネフリン/ノルメタネフリン (日本では測定できない) または 24 時間蓄尿によるカテコラミン分画測定が推奨され、高値を示す場合は副腎の画像検査を追加する。手術の予定や妊娠の場合には、年齢にかかわらずスクリーニングを行う。

5-3) 副甲状腺機能亢進症: H バリエントでは 11 才から、MOD バリエントでは 16 才から血清カルシウム濃度およびインタクト PTH の測定を開始する。MEN2B では副甲状腺機能亢進症を発症しないので、HST バリエントでは検査は不要である。

12. フォン・ヒッペル・リンドウ病 (症候群) (von Hippel-Lindau disease (syndrome), VHL)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

VHL、常染色体優性遺伝、約20%は de novo

2) 診断

VHL は中枢神経系および腹部の複数臓器を中心に、血管に富むあるいは嚢胞を伴う腫瘍性病変を多発する。主な病変は、中枢神経・網膜の血管芽腫、淡明細胞型腎がん、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍、膵・腎の嚢胞、内耳リンパ嚢腫、精巣上体・子宮広間膜の嚢胞腺腫等で、成人のみでなく小児や青年期から発症する病変もあり早期の診断が重要である。VHL の発生率は出生約36,000 人に1名、浸透率は75才までにほぼ100%である。VHL の診断は、表12-1のように行われており、VHL 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの検出は85%程度である。

3) 病変の特徴

合併病変の発症年齢の幅がかなり広いという特徴がみられるが、その中で中枢神経・網膜の血管芽腫、褐色細胞腫などが若年層から発症し、しかも初期では無症状である為、小児では特に注

表12-1. VHLの臨床診断基準

VHLの家族歴がある場合 (第1度近親者がVHL)
以下の一病変以上を発症 中枢神経血管芽腫、網膜血管腫、腎がん、褐色細胞腫、膵病変 (嚢胞、神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞腺腫
VHLの家族歴がない場合 ^a
<ul style="list-style-type: none"> 中枢神経血管芽腫/網膜血管腫を2病変以上発症 中枢神経血管芽腫/網膜血管腫を1病変と以下の一病変を合併 腎がん、褐色細胞腫、膵病変 (嚢胞、神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞腺腫、内耳リンパ嚢腫 上記の一病変と遺伝学的検査でVHL 病的バリエーションを認める^b。

a VHLでは新生病的バリエーションでの発症を20%程度認める。b 本邦ではVHL 遺伝学的検査は保険収載されていない。VHL フォン・ヒッペル・リンドウ病

意が必要である。病変の多くは良性の組織型を示すものの、網膜血管芽腫による視力喪失、中枢神経血管芽腫の出血や手術とその後の後遺症、また他の病変についても複数回の手術介入によるQOLの低下は大きな問題となる。歴史的には、中枢神経血管芽腫、腎がん、膵神経内分泌腫瘍が生命予後を規定する主要な病変であったが、近年包括的なサーベイランス法が提唱・導入され、各病変の早期の検出とともにそれらの適切な管理と、さらに予後の改善にも結び付いているものと考えられる。

4) 遺伝学的特徴

疾患の責任遺伝子はVHL 遺伝子単独であり、約80%の患者では家族歴が認められ、残りの

表12-2. VHLの推奨サーベイランス (本邦ガイドラインとの比較)

病変	推奨サーベイランス	本邦ガイドライン		
		9才以下	10-19才	20才以上
網膜血管腫	0才～ 1年に1回 眼底検査	0才～ 眼底検査 病変なし：2年に1回 病変あり：1年に1回		
中枢神経血管芽腫	8才～ 2年に1回 脳MRI (単純または造影) 脊髄造影MRI		11才～ 脳・脊髄造影MRI 病変なし：2年に1回 病変あり：1年に1回	
褐色細胞腫 ^a	2才～ 受診毎 血圧測定 2才～ 1年に1回 血液または24時間蓄尿のメタネフリン、ノルメタネフリン	2才～ 1年に1回 問診・生化学検査	1年に1回 問診・生化学検査 腹部超音波とMRIを交互に施行	1年に1回 問診・生化学検査 腹部超音波とMRIを交互に施行。腹部CTが施行されていれば、それで評価
腎がん ^a	10才～ 1年に1回 MRI		15才～ 病変なし：1年に1回、腹部超音波とMRIを交互に施行 病変あり：1年に1-2回、腹部造影CT ^b	
膵神経内分泌腫瘍 (嚢胞) ^a	10才～ 1年に1回 MRI		15才～ 病変なし：1年に1回、腹部超音波とMRIを交互に施行 病変あり：1年に1-2回、腹部造影CT ^b	
内耳リンパ嚢腫	5才～ 2年に1回 聴力検査		中枢神経血管芽腫と同時にMRIで評価	

a 腎臓、副腎、膵臓の画像評価は同時にできるため、診療科の強力によりできる限り少ない回数で行う。b 腎機能障害がある場合は腹部MRI。

20%が de novo 発症である。VHL では遺伝子型・表現型の相関が観察され、褐色細胞腫を好発する 2 型家系 (患者全体の約 20%を占める) では、VHL タンパク質の特定の位置のアミノ酸におけるミスセンスバリエーションが多く検出される。一方褐色細胞腫を発症しない 1 型家系 (全体の約 80%) では、切断型バリエーションやエキソンの欠失など、タンパク質が大きく破壊される病的バリエーションが多い。また多血症のみ、あるいは多血症と褐色細胞腫のみの発症と関連するような特定の位置のミスセンスバリエーションも見出だされている。

5) 推奨サーベイランス (表 12-2)

リスクのある者を早期に検出しその後の臨床的検査を導入すること、その為には遺伝学的検査が有用であり VHL 家系内でリスクのある児を特定し、また de novo 発症では確定診断をつけることが重要であることを情報提供し相談する必要がある。さらに、生涯にわたるサーベイランスは病変の早期の発見とそれにより死亡のリスクも低減し得る可能性がある。病変の発症年齢

とリスクの後方視的データに基づいて、専門家の合意による複数のガイドラインがこれまでに提案されている。ここでは小児期～青年期のリスクに重きを置いたサーベイランスプロトコルを新たに提案する。

6) まとめ

病変の最も早い発症年齢、潜在的な腫瘍の成長率、およびこれらの病変の検出遅延による臨床的影響を最優先にした小児期～青年期の VHL 患者のサーベイランスプロトコルを新たに提案した。これは過去の報告と専門家の意見に基づいたプロトコルであり、今後の課題としては、i) 本サーベイランス法を用いた場合の合併病変の転帰の改善に関する前向き評価、ii) 病変の検出に有用な (異常な血管増殖を捕捉するような) biomarker の開発、iii) 異常な血管増殖を抑制するような治療法の新たな開発、が上げられる。また疾患が稀で経過が長いという特性があるので、多施設の協力のもとに十分な患者数を集積していくことも重要である。

13. 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群 (hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome, HPPS)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, MAX, TMEM127, 常染色体優性遺伝

*SDHD, SDHAF2, MAX*の3遺伝子はインプリンティングにより父親からのみ遺伝する。したがって、母親から病的バリエーションを受け継いだ場合には発症しないが、父親から受け継いだ場合には子もそれぞれの遺伝子の浸透率にしたがって発生する。母親から病的バリエーションを受け継いだ男性は発症しないが、その子が病的バリエーションを受け継いだ場合は発症する可能性があるため、遺伝カウンセリングに際しては注意を要する。

2) 診断

褐色細胞腫の最大 35%は単一遺伝子疾患と言われており、最近になって *HIF2α, EGLN1, KIF1β* など新たな原因遺伝子が同定されており、そのリストは現在も増え続けている。遺伝性褐色細胞腫の一部は他の病変も伴う遺伝性疾患の一病変として発症する (von Hippel-Lindau 病、多発性内分泌腫瘍症 2 型、神経線維腫症 1 型) ので、これらの疾患では褐色細胞腫以外の病変によって診断されることが多いが、それ以外は褐色細胞腫もしくは傍神経節腫が唯一の関連病変である。HPPS の代表的な原因遺伝子は *SDHx* と総称される、ミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素のサブユニットをコードする遺伝子群である。

褐色細胞腫の好発年齢は 30-50 才代であるが、10 才以前、10 才代の発症では遺伝性である

可能性がより高い。若年発症例 (おおむね 40 才以下)、家族歴、両側発症例、悪性例、多発例、腹部および頭頸部傍神経節腫などは遺伝性を疑う根拠となり、遺伝学的な原因検索が推奨される。臨床所見によって疑われる原因遺伝子が異なるため、これまでは可能性の高い遺伝子から順に検索が行われていたが、今後は多遺伝子パネルを用いた網羅的検索が主体になっていくと考えられる。

3) 小児期に発症するがん種

2002 年に報告された、褐色細胞腫患者を対象とした遺伝学的解析では、10 才以下の患者の 70%、11-20 才の患者の 51%に *VHL, SDHD, SDHB* のいずれか生殖細胞系列病的バリエーションが同定されている。ただしこの研究では上記に *RET*を加えた 4 遺伝子だけの解析であるため、実際に遺伝性である確率はさらに高い可能性がある。いずれの遺伝子の場合も、小児期からの発症がある一方、年齢が高くなってからも新たな発症がみられる。*SDHB*病的バリエーション保有者は 30 才までに 29%、50 才までに 50-77%が褐色細胞腫/傍神経節腫を発症するとされていたが、最近の報告では浸透率はより低い可能性が報告されている。*SDHD*病的バリエーション保有者では 30 才までに 48%、50 才までに 86%が発症する。*SDHA, SDHAF2, SDHC*は頻度も低く、現在のところ浸透率は明らかではない。

4) 遺伝学的特徴

表 13-1 に示すように、原因遺伝子によって腫瘍の好発部位や悪性度が異なる。

表13-1. HPPSの主な責任遺伝子と臨床像

遺伝子	遺伝形式	悪性P/P	単発性P/P	両側性P/P	胸腹部PGL	頭頸部PGL	多発PGL
<i>SDHA</i>	AD	?	-	-	+	+	-
<i>SDHB</i>	AD	+++	++	+	+++	++	++
<i>SDHC</i>	AD	±	±	-	+	++	+
<i>SDHD</i>	AD, PE	+	+	+	++	+++	+++
<i>SDHAF2</i>	AD, PE	?	-	-	-	+++	+++
<i>MAX</i>	AD, PE	+	++	++	-	-	-
<i>TMEM127</i>	AD	±	+++	++	±	±	±

AD 常染色体優性遺伝, HPPS 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群, PE 父性発現, P/P 褐色細胞腫/傍神経節腫, PGL 傍神経節腫

表13-2. 病的バリエント保有者に対する推奨サーベイランス

検査項目	開始年齢	年齢
診察時の血圧測定	6-8才	年1回
血中メトキシチラミン	6-8才	年1回
血中遊離メタネフリンまたは 24時間蓄尿メタネフリン	6-8才	年1回
オプション：血中クロモグラニンA	6-8才	年1回
全身MRI	6-8才	2年ごと
オプション：頸部MRI	6-8才	2年ごと

副腎髄質以外に発生する異所性傍神経節腫の原因遺伝子としては、20才未満では *VHL*, *SDHB*, *SDHD* が、成人では *SDHB*, *VHL*, *SDHD*, *RET*, *SDHC*が多い。

*SDHB*病的バリエントは腹部の副腎外傍神経節腫との関連が深く、他の *SDHx* 遺伝子群に比べて悪性の頻度が高い(40%以上)。逆に初発が副腎外の悪性褐色細胞腫全体の30-50%は *SDHB*病的バリエントを保有している。*SDHD*, *SDHC*, *SDHAF2*は頭頸部副交感神経節由来の傍神経節腫を好発する。

頭頸部、上縦郭に発生する腫瘍は副交感神経系に由来するため、通常ホルモン産生はない一方、下縦郭、腹部、骨盤腔に発生する腫瘍は交感神経系由来であり、通常カテコラミンの過剰分泌を伴う。

日本人患者を対象とした研究では、前述の条件を満たした患者の34.3%に病的バリエントを認め、そのうちの47.1%が *SDHB*であった。以下、*VHL* (21.4%)、*SDHD* (11.4%)、*TMEM127* および *MAX* (それぞれ7.1%)、*RET* (5.7%)の順で病的バリエントが同定されている。

それぞれの遺伝子における病的バリエントの部位と表現型との関連は明らかではない。

5) 推奨サーベイランス (表13-2)

HPPSのサーベイランスの開始時期、検査項目、検査頻度に関するコンセンサスはまだ存在しないが、10才未満の発症はまれであり、文献

表13-3. 褐色細胞腫診断における生化学マーカーの感度と特異度

生化学マーカー	感度 (%)	特異度 (%)
血中遊離メタネフリン	99	89
血中カテコラミン	84	81
尿中メタネフリン2分画	97	69
尿中カテコラミン	86	88
尿中総メタネフリン	77	93
尿中VMA	64	95

的に最も早い発症が6才であることから、Rednamらは病的バリエント保有者に対しては6-8才からサーベイランスを開始することを推奨した。原因遺伝子ごとに別個のサーベイランスプログラムを提唱するほどにはエビデンスは蓄積されていない。他に定期的(1-4年ごと)なMIBGシンチグラフィの実施を推奨している論文もあるが、その有用性の検証はまだなされていない。

HPPSでは頭頸部を中心にホルモン症状を呈さない腫瘍が好発するため、生化学検査のみではなく画像検査の実施が重要である。

わが国においては、現時点で血中メトキシチラミン、血中遊離メタネフリン、血中クロモグラニンの測定はできないため、生化学検査は24時間蓄尿メタネフリンおよび血中カテコラミン測定に頼らざるを得ない。褐色細胞腫に関連する生化学マーカーの感度と特異度を表13-3に示す。

またHPPSの一部の患者では消化管(大部分は胃)GISTを発症する。これに対するサーベイランスの必要性についてはコンセンサスは得られていない。

6) サーベイランスにおける注意

褐色細胞腫/傍神経節腫を合併した妊娠・分娩は高リスクであるため、妊娠を計画している場合は事前に腫瘍が存在しないことを確認する必要がある。

14. 副甲状腺機能亢進症 - 顎腫瘍症候群 (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

CDC73、常染色体優性遺伝

*CDC73*は *HRPT2*とも呼ばれ、Wnt シグナル経路を制御する核タンパクである parafibromin をコードしている。*CDC73*の病的バリエーションは HPT-JT 患者の 50-75%、家族性副甲状腺機能亢進症（家系内に副甲状腺機能亢進症が集積するが他の内分泌病変は伴わない）患者の 14%に認められる。Parafibromin の免疫染色所見が副甲状腺腺腫と副甲状腺癌の鑑別あるいは予後の予測に有用とする報告もあるが、議論がありコンセンサスは得られていない。

2) 診断

HPT-JT：以下の条件を満たす患者では HPT-JT を疑う。

- ・ 原発性副甲状腺機能亢進症 (PHPT) と顎骨腫瘍の合併
- ・ 嚢胞形成、非典型的あるいは悪性所見を示す若年性 (45 才未満) の PHPT
- ・ 小児期・思春期発症の PHPT
- ・ 小児期発症の顎骨腫瘍
- ・ 関連病変の家族歴

3) 小児期に発症するがん種

HPT-JT の関連腫瘍の浸透率と好発年齢は以下の通り。PHPT は MEN1 に比べて早期に発症

し、かつ重度の高 Ca 血症を引き起こしうる。

3-1) PHPT：浸透率 70-90%。早ければ 10 才以前に発症する。多くは単発性の腺腫だが、一部 (約 15%) は副甲状腺癌を発症する。高 Ca 血症は MEN1 に比べて発症が早くかつ重度であることが多い。

3-2) 顎骨腫瘍：浸透率 20-50%。10 才以降に上顎骨または下顎骨の骨形成線維腫を生じる。

3-3) 子宮腫瘍：浸透率 75%。20-50 才代に好発し、腺筋症、線維腺腫、平滑筋肉腫などを発症する。

3-4) 腎病変：浸透率約 20%。腎嚢胞、過剰腫、まれに Wilms 腫瘍を伴う。

4) 遺伝学的特徴

CDC73 のコード領域に広く病的バリエーションが分布しており、明らかな遺伝型 - 表現型の相関はない。病的バリエーションの部位や種類 (たとえばナンセンス/フレームシフトバリエーション vs. ミスセンスバリエーション) による個々の病変の浸透率の違いについての報告はあるが、患者の臨床マネジメントに反映できるような差はない。

5) 推奨サーベイランス

5-10 才から年 1 回の生化学スクリーニング (血清カルシウム、PTH)、5 年ごとの歯科パノラマ撮影、5 年ごとの腎超音波検査を行う。生殖可能年齢の女性は必要に応じて子宮超音波検査による婦人科的評価を受けることが勧められる。

15. 白血病素因症候群 (Leukemia-predisposing conditions)

1) 白血病素因症候群

白血病は小児がんの約40%を占め最も頻度が高い。白血病の多くが造血細胞に生じた体細胞系列の病的バリエーションにより発症すると考えられていた。しかし一部では生殖細胞系列の病的バリエーションが白血病素因となり、体細胞系列の病的バリエーションが加わることで発症することが解明されてきた。こうした白血病素因について十分な情報はまだ得られておらず、臨床判断はまだ定まっていない。

生殖細胞系列の病的バリエーションに起因して白血病を発症する疾患について全体像を表15-1に示した。成人白血病でのみ報告されるものを除いても、希少で多様な疾患が存在する。

1-1) がん素因症候群として多種のがんを発症する中で白血病を発症するもの

- ・ Li-Fraumeni 症候群: *TP53* 遺伝子の病的バリエーションが原因で、白血病は3-5%に生じる。特に染色体数 32-39 本の低二倍体急性リンパ性白血病 (ALL) では、約40%に *TP53* 病的バリエーションを持つ。造血細胞移植の際に全身放射線照射を避けるなどの注意を要する。
- ・ ミスマッチ修復遺伝子異常: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM* 遺伝子の両アレルに生じた病的バリエーションによる。3分の1がリンパ腫・白血病を発症する。
- ・ RAS 経路の活性化による症候群: *NF1, PTPN11, KRAS, SOS1, CBL* の病的バリエーションにより RAS 経路の活性化が生じ、特に

表15-1. 小児期に造血器腫瘍を発症する素因をもつ疾患群

責任遺伝子	疾患	遺伝形式	造血器腫瘍	随伴症状
<i>TP53</i>	Li-Fraumeni症候群	AD	Low hypodiploid B-ALL, tMDS/AML	他のがん
<i>PAX5</i>		AD	B-ALL	
<i>CEBPA</i>		AD	AML	
<i>ETV6</i>		AD	B-ALL, MDS, AML, MM	血小板減少
<i>RUNX1</i>		AD	AML, T-ALL	血小板減少
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	ミスマッチ修復遺伝子異常	AR	NHL, T-ALL, B-ALL, AML	親に大腸癌のリスク
<i>BLM</i>	Bloom症候群	AR	NHL, AML, MDS, ALL	低身長、日光過敏、免疫不全、他のがん
<i>NBN</i>	Nijmegen断裂症候群	AR	NHL, T-ALL	小脳失調、骨格異常、免疫不全、他のがん
<i>ATM</i>	毛細血管拡張性小脳失調症	AR	T-ALL, NHL, HL, AML	小脳失調、免疫不全、眼の毛細血管拡張
<i>NF1, PTPN11, CBL, others</i>	RAS活性化症候群	AD	JMML, tMPN, AML, MDS	カフェオレ斑、神経線維腫 (<i>NF1</i>)、顔面形態異常、先天性心疾患、低身長 (<i>PTPN11</i>)
<i>FANCA-E, BRCA, RAD51D, others</i>	Fanconi貧血	AD, AR, XLR	AML, MDS, ALL	低身長、骨格異常、他の奇形、頭頸部がん、骨髄不全
<i>TERT, TERC, DKC1, others</i>	先天性角化不全症	AD, AR, XLR	AML, MDS	爪形成異常、皮膚色素沈着、口腔白板、骨髄不全、頭頸部がん
<i>ELANE, HAX1, others</i>	重症好中球減少症	AD, AR, XLR	AML, MDS	好中球減少、頻回の感染症
<i>RPS19, RPL5, RPL11, others</i>	Diamond-Blackfan貧血	AD, AR	MDS, AML	貧血、低身長、先天形態異常
<i>SBDS</i>	Shwachman-Diamond症候群	AR	MDS, AML	低身長、膵外分泌不全、骨髄不全
<i>GATA2</i>		AD	MDS, AML	免疫不全、リンパ浮腫、難聴
<i>SAMD9</i>	MIRAGE症候群	AD	MDS	副腎低形成、重度感染症、発達遅滞、慢性下痢、肺機能障害、血小板減少、貧血
<i>SAMD9L</i>	ataxia-pancytopenia症候群	AD	MDS, AML	小脳失調、骨髄不全

AD 常染色体優性遺伝, AML 急性骨髄性白血病, AR 常染色体劣性遺伝, B-ALL B細胞性急性リンパ性白血病, BMF 骨髄不全 HL ホジキンリンパ腫, JMML 若年性骨髄単球性白血病, MIRAGE myelodysplasia (造血異常), infection (易感染性), restriction of growth (成長障害), adrenal hypoplasia (先天性副腎低形成症), genital phenotypes (性腺症状), and enteropathy (消化器症状); MM 多発性骨髄腫, NHL 非ホジキンリンパ腫, T-ALL T細胞性急性リンパ性白血病, tMDS 治療関連二次性骨髄異形成症候群, tMPN 一過性骨髄増殖性疾患, XLR X染色体劣性遺伝

若年性骨髄単球性白血病のリスクが上昇する。

- ・ Fanconi 貧血: DNA 損傷修復の欠陥で染色体脆弱性をもつ。骨髄機能不全とがん化が特徴で、DNA 修復に関わる 19 の原因遺伝子が知られている。

1-2) 白血病を主疾患として発症するもの

- ・ *PAX5*: B 細胞の分化に重要な転写因子をコードするが、病的バリエーションは precursor B 細胞性 ALL のリスクを増加させる。これまで 3 家系報告されている。
- ・ *GATA2*: 造血転写因子をコードするが、免疫不全と家族性骨髄異型性症候群 (MDS) / 急性骨髄性白血病 (AML) の発症を特徴とする MonoMAC (monocytopenia and mycobacterial infection) 症候群、DCML (dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid) 欠損症、リンパ管浮腫や難聴を有

し MDS を発症する Emberger 症候群の原因遺伝子として同定された。

- ・ *CEBPA*: 骨髄系の分化を促す造血転写因子をコードする。家族性 AML から同定された。Syndromal な症状を特に呈さずに AML を発症する。

1-3) 血小板減少が先行し白血病を主疾患として発症するもの

- ・ *ETV6*: 血小板減少と悪性腫瘍を多発する家系の解析から病的バリエーションが同定された。大腸癌、皮膚癌、MDS、AML、mixed phenotype leukemiaなどを発症する。小児 ALL コホートの約 1% で病的バリエーションが見られた。
- ・ *RUNX1*: 家族性血小板減少から骨髄系腫瘍にいたる familial platelet disorder with associated myeloid malignancy (FPDMM) として病的バリエーションが同定された。

表15-2. 白血病素因を有する小児の推奨サーベイランス

診断時	フォローアップ時 ^a
【患者と家族の遺伝カウンセリング/遺伝学的検査】	【患者のカウンセリングと教育】
【既往歴】	・ 再発リスクのレビュー
・ 血球減少、出血傾向、非腫瘍性症候の既往	・ 思春期、若年成人に達した患者の家族計画の相談
【家族歴】	・ 白血病の徴候に対するレビュー
・ がん、白血病の種類と発症年齢をレビューする	・ 新知見についての相談
・ 先行する血球減少、出血傾向も含む	【病歴の間隔】
【身体所見】	【家族歴の更新】
・ 白血病、リンパ腫の徴候	・ がん、白血病の新しい罹患者をレビューし記述する
・ 固形腫瘍の徴候や症候群特異的な所見	・ がん、白血病の種類と発症年齢を記載する
【血算】	【身体所見】
・ 分画	【血算】 ^b
・ 網状赤血球数	【骨髄評価】 ^c
・ 末梢血形態	・ 穿刺±生検
【骨髄評価】	・ 形態
・ 穿刺と生検	・ 細胞遺伝学的検査
・ 形態	【疾患登録や臨床研究に対する登録の相談】
・ 細胞遺伝学的検査	
【がん、白血病の症候についての患者/家族教育】	
【HSCTコンサルテーション】	
・ HLAタイピングと家族ドナーに対する遺伝学的検査	
【疾患登録や臨床研究に対する登録の相談】	

a MDS/AMLに至る可能性が低い患者で無症状の場合は12か月を越えない間隔。MDS/AMLに至る可能性が高い患者は3-6か月の間隔。血球減少が進行、他の注意が必要な徴候がある場合はさらに必要とする短い間隔。b 正常な血算または安定している一系統の血球減少では少なくとも年1回の検査をする。MDS/AMLに至る可能性が高い患者は血算の推移をみるために3-4か月ごとに検査し、安定している場合は間隔をのばすことは可能である。遺伝学的検査に関わらず、血算や分画が悪化する場合は、2-4週後に検査を繰り返し、骨髄検査を行う。c MDS/AMLに至る可能性が高い患者では血算が安定しても年1回の骨髄検査を推奨する。血算が正常でMDS/AMLに至る可能性が低く、無症候の小児においては骨髄検査は省略できる。これらの患者では自然歴を理解する研究目的で骨髄評価を行うことは考慮される。血球減少が進行する場合は、頻回の骨髄検査は推奨される。AML 急性骨髄性白血病, MDS 骨髄異形成症候群

1-4) ごく最近確立された白血病素因症候群

Ataxia-pancytopenia 症候群は、進行性運動失調、骨髄不全、AML を特徴とすることが知られていた。2016 年、SAM9L 遺伝子の病的バリエーションが明らかになった。同 2016 年、本邦において副腎低形成、重度感染症、発達遅滞、慢性下痢、肺機能障害、血小板減少、貧血を呈し、monosomy7 を有する MDS を発症する複数の症例から SAM9 遺伝子の病的バリエーションが同定され、各症状の頭文字をとり MIRAGE 症候群が確立された。

2) 推奨サーベイランス (表 15-2)

急激に発症する非ホジキンリンパ腫 (NHL) や ALL では、サーベイランスで早期発見や治療効果の向上を目指すのは難しい。一方、数ヶ月・数年をかけて徐々に進行していく AML、MDS、骨髄不全では進行する血球減少、骨髄異形成、細胞遺伝学的異常などを早期に検出できる可能性があり、白血病化する前に同種造血細胞移植を受けることで、強力な化学療法に伴う感染、再発、二次がん、そして治療死を避けることができる。

サーベイランスを行っていくうえで患者と家族が、病因、病態、受けるべき検査など適切に提示を受け、選択することが大切である。白血病素因を持つことでの心理社会的な問題とどう向き合っていくかについても傾聴し、適切なサポートを行う。受診をするたびに、最新の疾患情報を患者に伝えるとともに、臨床的な変化や家族歴などを聴取し更新する。患者と家族に、白血病

発症早期の臨床症状などの教育を行うことも大切である。将来的な治療として造血細胞移植の選択される可能性がある場合、診断確定後、予め患者、家族の HLA 検査を進める。家族がドナー候補となる場合は、家族ドナーにも疾患の遺伝子検査が必要となり、十分なカウンセリングが必要である。

実際に行う検査としては血液と骨髄検査であるが、サーベイランスとしての限界を理解し、患者の状況に合わせて時期の決定が必要である。血液検査では血算と血液像を確認し、芽球や異形成の出現、血小板数、平均赤血球容積 (MCV) を評価する。血小板の低下や MCV の増加は、骨髄異形成の進行や骨髄不全を示唆する。ALL、NHL のスクリーニングとしては、血液検査の頻度は定まっておらず症状がある時でよい。MDS、AML のスクリーニングとしては、ファンconi 貧血など高リスクでは 3~4 か月おき、その他の場合では初期には 3~4 か月おきに行い、安定していれば 6~12 か月おきに行う。骨髄 1~2 系統で血球減少を認めたら 2~4 週間おきに行う。血球減少の進行や血算の異常が 2-3 回以上の検査で続く場合は、骨髄穿刺・生検と核型検査を考慮する。骨髄検査と細胞遺伝学的検査では、細胞密度、異形成、芽球、核型、体細胞系列の病的バリエーションの検出などを評価する。骨髄不全、MDS、AML の高リスク患者では、年 1 回の骨髄検査が推奨される。病状の進行や輸血依存などに陥るようであれば同種造血細胞移植を考慮する。

16. DNA 修復異常症

16-1. 毛細血管拡張性小脳失調症 (Ataxia Telangiectasia, AT)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式
ATM、常染色体劣性遺伝
- 2) 診断

歩行開始と共に明らかになる失調症状を認める。小脳性構語障害、流涎、眼球運動失行、眼振、不随意運動、低緊張性顔貌などがみられる。眼球結膜の毛細血管拡張が6才までに50%、8才時点で90%が出現する。免疫不全を様々な程度で認める。感染部位は呼吸器、副鼻腔、中耳などが多い。30%の症例では明らかな免疫不全症状を認めない。15-30%に悪性腫瘍の発生を認め、リンパ系腫瘍の発生頻度が高い。男女とも原発性性腺機能不全を認める。また14%の患者で耐糖能の低下が認められ、骨粗鬆なども報告されている。MRIによる小脳萎縮の証明。血清IgG(IgG2)、IgA、IgEの低下、T細胞数低下、CD4陽性ナイーブT細胞の比率の低下がある。末梢血PHA刺激染色体検査でT細胞受容体(7番)や免疫グロブリン遺伝子領域(14番)を含む転座をもつリンパ球の出現も特徴的である。95%で血清αフェトプロテイン(AFP)の上昇を認める。研究検査として行われる、培養細胞における放射線感受性の亢進、ウェスタンブロット法によるATMタ

ンパク質の発現量低下で確定診断が行われる。また最終診断は遺伝子診断による。

- 3) 小児期に発症するがん種
リンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)が多い、乳癌や肝臓癌、胃癌、食道癌などの報告もある。
- 4) 遺伝学的特徴
コーディング領域全長にわたり様々な部位に病的バリエーションがみられる。90%の症例はナンセンスやフレームシフトタイプの病的バリエーション。
- 5) 推奨サーベイランス (表16)
エビデンスに基づく推奨サーベイランスはない。病歴の聴取、診察、血算、LDHの測定が考慮される。放射線の検査は避ける。保因者も乳癌、前立腺癌、膵癌など発がんのリスクがあることを知られている。保因者に対するサーベイランスの意義は未確定。

16-2. Nijmegen 断裂症候群 (Nijmegen breakage syndrome, NBS)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式
NBN、常染色体劣性遺伝
- 2) 診断
小頭症、低身長、免疫不全、性腺機能障害を伴い、易発がん性がある疾患で、ATと異なり特徴的な顔貌を呈する。鳥様顔貌と呼ばれ、前額と顎

表16. DNA修復異常症の推奨サーベイランス

疾患	悪性腫瘍	推奨サーベイランス
毛細血管拡張性運動失調症	リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> ・血液腫瘍科：家族歴/既往歴、毎年の血算・代謝系検査・LDH、過度の放射線照射の回避 ・免疫：免疫学者による免疫グロブリンのモニタリング ・皮膚科：毎年の診察 ・呼吸器：診断時および必要時呼吸機能検査 ・消化器/栄養：診断時および必要時嚥下機能評価、栄養指導 ・内分泌：毎年の糖尿病スクリーニング ・神経科：支持療法 ・整形外科：毎年の脊髄側弯症の評価 ・歯科：年2回の診察
	MB	
	神経膠腫	
	RMS	
Bloom症候群	リンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> ・血液腫瘍科：3-4ヶ月毎の血算、放射線照射の回避、18才から乳房MRI/エコー、15才から毎年大腸内視鏡、診断時から3ヶ月毎に8才まで腎エコー、HPVワクチン接種 ・皮膚科：毎年の診察、可能な限り日光暴露を回避 ・呼吸器：呼吸機能検査 ・消化器/栄養：診断時および必要時嚥下機能評価、栄養指導 ・内分泌：毎年の空腹時血糖とTSH測定 ・整形外科：毎年の脊髄側弯症の評価 ・歯科：年2回の診察
	AML	
	肉腫	
	泌尿生殖器がん	
	MB	
	RB	

(continued)

先天性角化異常症	頭頸部SCC AML MDS 肛門生殖器がん	<ul style="list-style-type: none">血液腫瘍科：毎年の血算、年1回までの骨髄検査（臨床所見に基づいて）、造血細胞移植科への早期コンサルト、HPVワクチン接種、思春期から毎年の耳鼻咽喉科的評価免疫：免疫学者による免疫グロブリンのモニタリング皮膚科：毎年の診察呼吸器：定期的に呼吸機能検査消化器/栄養：少なくとも年1回肝機能検査、アンドロゲン投与中はより頻回に内分泌：毎年の糖尿病スクリーニング神経科：診断時小脳低形成のMRI評価、発達遅滞には早期介入眼科：毎年の診察、涙腺狭窄のモニタリングと早期治療整形外科：症状に基づき股関節・肩関節の無血管性壊死の評価歯科：年2回の診察耳鼻咽喉科：診断時聴力検査循環器科：診断時動脈奇形と心奇形の評価泌尿生殖器：診断時泌尿生殖器異常の評価
Fanconi貧血	頭頸部SCC AML MDS 肛門生殖器がん	<ul style="list-style-type: none">血液腫瘍科：毎年の血算、年1回までの骨髄検査（臨床所見に基づいて）、造血細胞移植科への早期コンサルト、HPVワクチン接種、思春期から毎年の耳鼻咽喉科的評価免疫：免疫学者による免疫グロブリンのモニタリング皮膚科：毎年の診察呼吸器：診断時呼吸機能検査、必要時にはフォローアップ消化器/栄養：毎年の肝機能検査、アンドロゲン投与中はより頻回に内分泌：毎年の糖尿病スクリーニング、成長曲線をフォロー眼科：毎年の診察、涙腺狭窄のモニタリングと早期治療整形外科：橈骨異常（母指異常も含む）の評価、必要時には治療泌尿生殖器：診断時腎奇形の評価循環器科：診断時心奇形の評価耳鼻咽喉科：毎年の聴力検査、10才代から毎年のがんスクリーニング歯科：年2回の診察
Nijmegen断裂症候群	リンパ腫 MB 神経膠腫 RMS	<ul style="list-style-type: none">血液腫瘍科：家族歴/既往歴、毎年の血算・代謝系検査・LDH、過度の放射線照射の回避、HPVワクチン接種皮膚科：毎年の診察呼吸器：診断時呼吸機能検査、必要時にはフォローアップ、頻発する感染症には積極的治療消化器/栄養：診断時および必要時嚥下機能評価、栄養指導内分泌：成長評価、女性は卵巣機能不全の評価神経科：発達評価、必要時には早期介入眼科：毎年の診察整形外科：診断時および必要時異常の評価歯科：年2回の診察
Rothmund-Thomson症候群	OS 基底細胞がん 皮膚SCC	<ul style="list-style-type: none">腫瘍科：放射線照射の回避、OSのリスクを考慮、HPVワクチン接種皮膚科：過度の紫外線暴露を回避、遮光剤の使用、毎年の診察、日焼けの早期治療眼科：毎年の診察、必要時には白内障の治療内分泌：骨減少症の治療整形外科：診断時骨格の評価歯科：年2回の診察と低形成歯やエナメル欠損の治療
色素性乾皮症	悪性黒色腫 基底細胞がん 皮膚SCC 白血病 脳脊髄腫瘍	<ul style="list-style-type: none">腫瘍科：診断時より過度な日光暴露や放射線照射の回避、皮膚病変の早期発見・早期治療、6-12ヶ月毎に眼・耳鼻咽喉部腫瘍の評価皮膚科：3ヶ月毎の徹底的な皮膚診察消化器/栄養：嚥下機能評価、必要時には栄養指導眼科：6-12ヶ月毎の診察神経科：発達遅滞、あるいは、進行性神経学的変化の評価整形外科：毎年の脊髄側湾症の評価耳鼻咽喉科：診断時の聴力検査、必要時には6-12ヶ月毎にがんスクリーニング

AML 急性骨髄性白血病, MB 髄芽腫, MDS 骨髄異形成症候群, OS 骨肉腫, RMS 横紋筋肉腫, RB 網膜芽細胞腫, SCC 扁平上皮がん

が後退し、中心が飛び出た形となる。また内眼角贅皮、大きな耳、薄い髪なども特徴的である。精

神発達遅滞は軽度である。免疫異常としては無ガンマグロブリン血症や、IgG4 や IgA の減少が

1/3程の症例で見られる。リンパ球数の減少が認められる。CD8陽性細胞は比較的保たれるようだが、CD4陽性細胞の減少が見られる。ATと同様に7番や14番染色体の転座を伴ったリンパ球が認められる。

3) 小児期に発症するがん種

リンパ腫、髄芽腫、膠芽腫、横紋筋肉腫などの合併が報告されている。

4) 遺伝学的特徴

ほとんどの例でスラブ人に由来するとされる共通の病的バリエーション c.657_661del5 をホモ接合体として持つ。

5) 推奨サーベイランス (表16)

エビデンスに基づく推奨サーベイランスはない。病歴の聴取、診察、血算、LDHの測定が考慮される。放射線の検査は避ける。保因者も乳癌、前立腺癌など発がんのリスクがあることを知られている。保因者に対するサーベイランスの意義は未確定。

16-3. Bloom 症候群 (Bloom syndrome, BS)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

BLM、常染色体劣性遺伝

2) 診断

胎児期および出生後の成長障害、低身長、日光過敏症、胃食道逆流現象、易感染性、易発がん性を特徴とする。検査所見としては抗体産生不全を示し、血清IgM 50 mg/dLが半数以上に認められる。diepoxybutane (DEB) またはmitomycin C (MMC) による染色体断裂の亢進があり。研究検査として行われる、姉妹染色分体交換 (SCE:sister chromatid exchange) を特徴とする。最終診断は遺伝子検査による。

3) 小児期に発症するがん種

リンパ腫や白血病などの血液腫瘍を高頻度に発症する。成人以降は大腸癌、肺癌などの上皮系腫瘍が見られる。

4) 遺伝学的特徴

創始者効果をもつ病的バリエーションが知られる。ユダヤ人ではBLMashとして知られる c.2207-

2212 delATCTGA insTAGATTC が、日本人では557_559delCAAがよく知られる。

5) 推奨サーベイランス (表16)

エビデンスに基づく推奨サーベイランスはない。血液腫瘍を念頭に置いた、サーベイランス3~4か月毎に行われるべき、2番に多い腫瘍は大腸癌なので、15才から毎年の便潜血や内視鏡検査が推奨される。乳癌の発症に関しては18才から毎年のMRI検査が推奨される。腎芽腫を同定するための腎超音波検査を診断から8才まで、3~4か月毎に推奨。放射線被ばくによる発がんを避ける意味で、CTやX線検査にかわり、超音波やMRIの検査を用いるべき。

16-4. Rothmund-Thomson 症候群 (Rothmund-Thomson syndrome, RTS)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

RECQL4、常染色体劣性遺伝

2) 診断

多型皮膚萎縮症(高色素斑、低色素斑、萎縮、毛細血管拡張)、薄毛、角化増殖、低身長、骨粗しょう症を含む骨格異常、歯の形成異常、白内障を特徴とする。診断は遺伝子診断による。*RECQL4*の遺伝子異常により発症する類縁疾患フィンランド人に見られるRAPADILINO症候群は小柄な体格、カフェオレ斑、橈骨欠損・低形成、口蓋の欠損・低形成、膝蓋骨低形成、消化器症状を特徴とする。Baller-Gerold症候群は小柄な体格、橈骨欠損・低形成、骨格異常、頭蓋骨早期融合症を特徴とする

3) 小児期に発症するがん種

骨肉腫の発症が約30%に見られ、その平均発症年齢は10才前後。少数例で皮膚基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、RAPADILINO症候群ではリンパ腫のリスクが高い、骨髄不全や骨髄異形成症候群(MDS)、白血病の報告もある。

4) 遺伝学的特徴

コーディング領域全長にわたり様々な部位に病的バリエーションがみられる。RAPADILINO症候群はc.1432+2delTの病的バリエーションをホモ接合

性に持つ。

5) 推奨サーベイランス (表 16)

骨格の異常を特定するために5才前に骨格の検査を受けることが推奨され、骨肉腫の合併リスクに対するカウンセリングを受け、骨肉腫の徴候および症状に注意すること。症状が見られた場合ベースライン骨格の検査と比較することが重要であるが、骨肉腫発症のモニタリングのためのルチーンの検査の有用性は不明。しかし骨肉腫の合併リスクに対するカウンセリングを受け、骨肉腫の徴候および症状に注意すること。

16-5. 先天性角化異常症 (Dyskeratosis congenita, DKC)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

DKC1、X連鎖性劣性遺伝

TERC, *TERT*, *TINF2*, *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*、

常染色体優性遺伝

NOPI10, *NHP2*, *TERT*, *RTEL1*, *PARN*, *CTC1*, *STN1*, *POT1*, *WRAP53*, *ACD*、常染色体劣性遺伝

2) 診断

爪形成不全、口内白斑、皮膚萎縮に再生不良性貧血を合併する。重症例では脳形成不全をともしない精神発達遅滞がみられる。また、身体的特徴はみられず、特発性再生不良性貧血や特発性肺線維症と診断されている不全型もみられる。in situ ハイブリダイゼーションを使ったフローサイトメトリーによる白血球のテロメア長測定や遺伝子診断による。

3) 小児期に発症するがん種

10%程度に発がんをみとめる。急性骨髄性白血病(AML)、MDSの発症が多いが、消化器の腺癌、扁平上皮癌が見られる。

4) 遺伝学的特徴

*DKC1*の異常が30%、*TINF2*の異常が11%、*TERC*、*TERT*の異常が5%程度に見られ、その他の分子の異常は稀である。

5) 推奨サーベイランス (表 16)

毎年の血算と骨髄検査、及び臨床所見に応じた追加検査が推奨される。アンドロゲンを用いた治療が行われている場合は2年に1回の肝臓の超音波検査が必要。頭頸部癌のリスクが高いため、口腔の自己チェック、2年に1回の歯科受診、16才からは1年に一回の頭頸部の専門家による診察が必要。女性は年一回の婦人科受診が推奨される。呼吸機能検査ができる年齢になったらベースラインの呼吸機能検査が必要。またアンドロゲン療法がおこなわれている場合、成長に対する毎年の評価が必要。

16-6. ファンconi貧血 (Fanconi anemia, FA)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

常染色体劣性遺伝：*FANCA*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1/BACH1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1/BACH1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCN/PALB2*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/XPF/ERCC4*, *FANCR/RAD51*, *FANCES/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRCC2*, *REV7/MAD2L2*

X連鎖性劣性遺伝：*FANCB*

2) 診断

皮膚の色素沈着、身体奇形、低身長、性腺機能不全を伴うが、その表現型は多様である。小児期に進行性の汎血球減少症を発症する。MMC処理により、染色体不安定性を示す。

3) 小児期に発症するがん種

AML、MDSが多いが、頭頸部扁平上皮癌や食道癌、肛門生殖器癌、肝細胞癌などが見られる。*FANCD1* や *FANCN* のケースは小児期に腎芽腫、神経芽腫などの小児がんや白血病を高率に合併し予後不良である。

4) 遺伝学的特徴

FANCA の異常によるものが半数をしめ、その他 *FANCC*、*FANCG* の異常が10%程度、そ

の他の分子の異常は稀である。

5) 推奨サーベイランス (表 16)

血算と年に1回の骨髄検査、及び臨床所見に応じた追加検査が推奨される。毎月の口腔の自己チェック、2年に1回の歯科受診、思春期からは1年に一回の頭頸部の専門家による診察が必要。女性は年一回の婦人科受診が推奨される。*FANCD1/BRCA2*, *FANCI/BRIP1/BACH1*, *FANCN/PALB2*, *FANCN/PALB2*, *FANCES/BRCA1*, *FANCU/XRCC2*の病的バリエーションのヘテロ接合体の保因者は成人になっての乳癌、卵巣癌のリスクが高いため、スクリーニングや予防的介入は利益があると考えられる。

16-7. 色素性乾皮症 (Xeroderma pigmentosa, XP)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

DDB2, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *POLH*, *XPA*, *XPC*、常染色体劣性遺伝

2) 診断

乳児期より高度の日光過敏性があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10才頃から皮膚がんの発生がみ

られる。神経症状は、3才頃から出現し、20才ごろには高度の歩行障害、誤嚥等が頻発する。聴力障害も5~6才ころから現れる。皮膚症状のみの皮膚型XP、皮膚症状に神経症状を伴う神経型XP、皮膚症状にコケイン症候群を合併するコケイン症候群併発型がある。研究的検査で行われる紫外線感受性試験で高感受性を示し、紫外線照射後の不定期DNA合成能の低下がみられる。

3) 小児期に発症するがん種

基底細胞癌、皮膚扁平上皮癌、悪性黒色腫を好発し、まれに白血病、脳腫瘍、脊髄腫瘍などの固形腫瘍を合併する。

4) 遺伝学的特徴

XPA が55%を占め、皮膚症状のみのXPV型が25%でこれに次ぐ。その他、*XPD* が8%、*XPF* が7%、*XPC* が4vであり、*XPE* は稀、日本人では患者の80%に*XPA* 遺伝子 c.390-1G>C のホモ接合体の病的バリエーションがみられる。

5) 推奨サーベイランス (表 16)

3か月毎の皮膚の検診、眼科医によるモニタリング、聴覚喪失に対する耳鼻科でのフォロー、内分泌学的な評価が必要。

17. DICER1 症候群 (DICER1 syndrome)・胸膜肺芽腫 (Pleuropulmonary blastoma, PPB)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

DICER1、常染色体優性遺伝、約 10%はモザイク

2) 診断

乳児期および早期小児期発症の胸膜肺芽腫 (PPB) は、多結節性甲状腺腫、嚢胞性腎腫瘍、卵巣セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍 (Sertoli-Leydig cell tumor, SLTC) など多種の良性・悪性腫瘍を発症する DICER1 症候群の第 1 の腫瘍であることを示唆する。表 17-1 に示した腫瘍兆候 (疾患) が 1 つ、あるいは、副兆候 (疾患) が 2 つある場合、*DICER1* の遺伝学的検査が推奨される。また、病的バリエントをもつ人の第一度近親者、特に PPB のリスクがある 7 才未満の子どもは優先的に遺伝学的検査を受けるべきである。第二度、第三度近親者の場合も特に低年齢の子どもがいる場合には検査を受けた方がよいかもしれない。

3) 遺伝学的特徴

DICER1 症候群は不完全浸透を呈する。PPB 患者の 70%以上は生殖細胞系列に *DICER1* の機能喪失型病的バリエントをもつ。腫瘍細胞には体細胞系列病的バリエントとして *DICER1* の RNaseIIIb 領域のミスセンスバリエント (hotspot は E1705, D1709, G1809, D1810 および E1813) を認める。体細胞系列病的バリエントのみを有する PPB 症例が複数のがんを発症するリスクはないが、モザイクを念頭におく必要がある。

非腫瘍検体 (血液、唾液あるいは皮膚繊維芽細胞) を用いた遺伝学的検査で病的バリエントが認められなかった場合、欠失や重複の可能性があり、それらについても検索すべきである。また、出来る限り腫瘍検体も解析することが好ましい。腫瘍の *DICER1* 検査は、組織学的な診断が難しい症例や、さらには新たな病変が転移/再発なのか異時性腫瘍か判断するのにも有用であ

表17-1. DICER1遺伝学的検査を実施する基準

主要項目
以下の腫瘍のうちを1つ有する。
・胸膜肺芽腫
・小児の肺嚢胞 (特に分画がみられるもの、複数や両側のもの)
・胸部胎児型横紋筋肉腫
・嚢胞性腎腫
・泌尿生殖器の肉腫、未分化肉腫など
・卵巣Sertoli-Leydig細胞腫
・Gynandroblastoma
・子宮頸部/卵巣 胎児型横紋筋肉腫
・泌尿生殖器の神経内分泌腫瘍
・多結節甲状腺腫あるいは甲状腺がんが第一度近親者に二人以上いる、あるいは、その患者にDICER1症候群の家族歴がある
・小児期発症の多結節性甲状腺腫あるいは分化型甲状腺がん
・毛様体腫上皮腫
・鼻腔軟骨中皮性過誤腫
・松果体芽腫
・神経下垂体芽腫
副項目
以下の腫瘍や疾患を複数認める。
・成人の肺嚢胞
・腎嚢胞
・Wilms腫瘍
・多結節性甲状腺腫あるいは分化型甲状腺がん
・胸部あるいは女性生殖器を除く胎児型横紋筋肉腫
・未分化神経内分泌腫瘍
・未分化肉腫
・巨頭症

ろう。

4) 推奨サーベイランス (表 17-2)

サーベイランスは、腫瘍の好発年齢、早期発見がもたらし得るメリット、利用できる検査とそのリスク (医療被曝や鎮静の必要性、偽陽性の可能性など) を熟慮した上で施行されるべきである。そして、患者と家族への教育、また各腫瘍を示唆する症状や所見がないかを診察の毎に確認することが重要である。

5-1) 胸部: PPB は cystic type の I 型、solid type の III 型、およびそれらが混在する II 型に分類される。PPB のリスクが高いのは 7 才までで、最も早期に見つかった症例は 31 週である。*DICER1* の病的バリエントのリスクがある場合は、胸部の嚢胞性病変の有無について、妊娠第三期に胎児超音波検査を受けることが推奨される。肺の嚢胞性病変を検出するには新生児期の胸部レントゲンよりも胎児超音波検査の方が感度が良い。出生時には胸部レントゲン検査、生後 3 か月までに *DICER1* の遺伝学的検査を受けること

表17-2. DICER1症候群の推奨サーベイランス

臓器	症状や所見	関連する疾患	スクリーニング (診察、画像検査)
肺	呼吸困難、咳嗽、熱、痛み (気胸)	胸膜肺芽腫 肺嚢胞 肺芽腫	・胸部レントゲン：出生時および7才までは4~6カ月に1回、8才から12才は年に1回行う。 ・胸部CT：生後3~6ヶ月の時に初回、初回のCTに異常がない場合、2才半から3才までの間に2回を行う。 ※DICER1の病的バリエーションを12才以降に認めた場合、ベースラインとして胸部レントゲンあるいはCT検査を検討する。
甲状腺	甲状腺結節、頸部リンパ節腫脹、嚔声、嚥下困難、頸部痛、咳嗽	多結節性甲状腺腫 分化型甲状腺がん	・8才までにベースラインの甲状腺エコーを行い3年毎に繰り返すか、症状や所見があれば行う。 ・化学療法や放射線治療を行った場合、ベースラインの超音波の検査を行い5年間は毎年、異常がない場合には2-3年毎と間隔をあけていく。
女性生殖器	多毛 (男性化)、腹部膨満、腹痛、腹部腫瘤	Sertoli-Leydig細胞腫 Gynandroblastoma 子宮頸部横紋筋肉腫	・骨盤部および腹部超音波：8才から10才の間に開始し、40才までの間半年から1年毎に行う。 ※いつまで行うかは規定しないが、SLCTの最高齢の患者は61才というデータがあり患者教育の重要である。
腎臓	腹部腫瘤、腹痛、血尿	Wilms腫瘍 腎肉腫 嚢胞性腎腫	・腹部超音波：8才までは6カ月毎に、12才までは1年毎に行う。 ※DICER1の病的バリエーションが認められたのが12才以降であればベースラインとなる腹部超音波を行っておく。
消化管	消化管閉塞の症状	小腸ポリープ	・症状に関する患者教育。
中枢神経 頭頸部 (甲状腺を除く)	頭痛、嘔気、複視、上方注視障害、歩行障害 [松果体芽腫]、思春期早発症、クッシング症候群 (下垂体芽腫)、白色瞳孔 (網様体髄上皮腫)、鼻閉 (鼻腔軟骨中皮性過誤腫)	大頭症 松果体芽腫 下垂体芽腫 網様体髄上皮腫 鼻腔軟骨中皮性過誤腫	・身体所見：毎年眼科診察と視力検査を受ける。3才から少なくとも10才になるまでの間。何らかの症状があれば、緊急MRIを施行する。

が推奨される。1才以降になると、I型よりも悪性度の高いII型、III型PPBのリスクが上がるので、病的バリエーションを持つ場合には生後9か月まで (理想的には3から6カ月) の間に胸部CT検査を受けることが望ましい。最初に異常がなければ以降のCT検査は初回および2才半の2回に限られ、0才から7才までは6か月毎、8才から12才までは年に1回の胸部レントゲンのフォローが勧められる。CT検査では、被曝の量が最小限になるように行われることが望ましい。病的バリエーションをもつ児に嚢胞性病変が認められた場合、否定されるまではI型PPB疑いとして扱われるべきである。嚢胞切除か経過観察にするかは、児の年齢など様々な臨床の状況を考慮すべきである。もし手術を行う場合には嚢胞が破けないよう境界を明確に切除すること、そして経験のある各科の専門医にコンサルトすることが重要である。

5-2) 腎臓：嚢胞性腎腫瘍や未分化肉腫、Wilms腫瘍が関連する。嚢胞性腎腫瘍は肉腫へ進行する場合があります、切除術で治療する場合でも早期の発見と介入により、残存の腎機能がより保たれる可能性がある。腹部超音波検査の時期は、初回の胸部CT検査を行う頃には行い、少なくとも

も8才までは6~12か月毎に行うことを推奨する。検査頻度については、他の生殖細胞系列の病的バリエーションを持ちWilms腫瘍のリスクがある疾患の場合には3~4か月毎が推奨されていることから、今後検討の余地はある。

5-3) 女性生殖器：SLCTやgynandroblastomaが関連する。初期の段階でみつければ外科手術のみで治療できるが、進行すると術後化学療法が必要にもなる。子宮頸部の胎児型横紋筋肉腫は小児期に小さいポリープとして見つかることもあれば、SLCTが認められた時に検出されることもある。SLCTやGynandroblastomaのほとんどが40才以下に発症 (中央値16.9) するが、報告例は4才から61才と幅広い。したがって、注意すべき症状についての患者教育が重要である。また、女性の場合、前述の腹部超音波検査と同時に骨盤部の超音波検査も行い、成人になっても骨盤部超音波検査を続けるべきである。

5-4) 甲状腺：疫学的な調査から病的バリエーションをもつ女性の32%、男性の13%に多結節性甲状腺腫や甲状腺摘出の既往があり、甲状腺がんのリスクもコントロール群に比べると16~24倍高いことが示されている。サーベイランスをどうすべきかに関する前向きな研究はないが、こ

ここでは、8才頃までは超音波検査を行い、以降は2~3年毎、あるいは症状に応じて行うことを推奨する。また既に化学療法や放射線治療を受けた患者では、初回の甲状腺超音波検査を腫瘍の診断時に行い、5年間は毎年、その後は回数を減らしていく。甲状腺結節がある場合には必ず針生検を行う。

5-5) 眼：関連するのは網様体髄上皮腫であり、PPB registry ではこれまで4例(4~9才)を把握している。これを示唆する症状(斜視、視力障害、視力低下)に注意し、3才から少なくとも10才

5-6) 頃までは毎年眼科検査を受けることが推奨される。

5-7) その他：頭頸部では良性鼻腔軟骨中皮性過誤腫、中枢病変としては下垂体芽腫や松果体芽腫などの悪性腫瘍、さらには巨頭症との関連、消化管では、若年型ポリープのリスクやその関連性が報告されているが、これらについては、画像検査による早期発見の有用性が明らかではないか、少なくとも議論の分かれるところで、ここでは推奨していない。患者教育とこれらの初期症状や所見に留意することが重要である。

18. RASopathy

RASopathy とは (1) 「Ras シグナル経路の先天的な異常」(2) 「Noonan 症候群に類似した臨床症状」を特徴とする疾患群である。「Noonan 症候群に類似した臨床症状」には、成長障害 (低身長および相対的大頭症)、先天性心疾患 (肺動脈狭窄症、拡張型心筋症など)、特徴的顔貌 (眼間開離、眼瞼下垂、耳介低位など) が含まれる。

18-1. Noonan 症候群 (Noonan syndrome, NS)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式
- 2) *PTPN11*(50%), *SOS1*(13%), *RAF1*(5%), *RIT1*(5%), 稀に *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *RRAS*, *RASA2*, *A2ML1*, *SOS2*, *LZTR1*, 常染色体優性遺伝

- 3) 小児期に発症するがん種

NS は健常人と比較して約 8 倍のがん発症リスクがあるとされ、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、急性リンパ性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫などの様々ながん腫の合併が報告されている。*PTPN11* (主にコドン 61 変異・T73I 変異)、*KRAS* (T58I 変異) は、若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia; JMML) に類似した骨髄増殖性疾患 (Noonan syndrome associated with a myeloproliferative disorders; NS/MPD) の発症と関連している。NS/MPD は新生児期・乳幼児期に発症し、典型的には自然寛解が得られるが、一部の患者は重症化し致死的である。

- 4) 推奨サーベイランス (表 18)

PTPN11 および *KRAS* の病的バリエーションを有する NS は MPD/JMML 発症のリスクが高く、生後から 5 才まで、3-6 か月ごとに脾臓サイズの確認を含めた身体診察および末梢血血球数および白血球分画の評価を検討するべきである。このサーベイランスが患者の生命予後を改善させるかのデータは存在しないが、RASopathy の患者のなかには MPD/JMML による急速な病状悪化を認める症例があることから、この推奨は正当化されるものと考えられる。血液学的な合併症による症状を認める患者においては治療

が必要であり、JMML の専門家への相談が必要である。

18-2. NS-like with loose anagen hair

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

SHOC2, *PPP1CB* (稀)、常染色体優性遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

皮膚の色素沈着、外胚葉異常を呈する NS に類似した症候群である。骨髄繊維症、神経芽腫などの発がんリスクが軽度上昇することが少数であるが報告されている。

18-3. NS syndrome with multiple lentiginos (Leopard syndrome)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

PTPN11 (T468M, Y279C など)、常染色体優勢遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

NS に類似した症状に加え、多発性の黒子症、拡張型心筋症、難聴などが特徴である。古典的な NS と同様に、発がんリスクの軽度上昇が認められ、急性リンパ性白血病などの悪性疾患が 2% 程度の症例で認められると報告されている。

18-4. Cardiofaciocutaneous 症候群

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

KRAS, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *BRAF*, 常染色体優性遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

NS に類似した臨床症状に加えて、精神神経発達遅滞、外胚葉異常、特徴的な顔貌を示す。小児がん合併例の報告が複数あり、発がんリスクがやや高いものと考えられる。

18-5. Costello 症候群 (Costello syndrome)

- 1) 責任遺伝子と遺伝形式

HRAS, de novo、常染色体優勢遺伝

- 2) 小児期に発症するがん種

NS に類似した臨床症状に加えて、明らかな精神発達遅滞、哺乳不良、拡張型心筋症、頻脈、特

表18. Rathopathyの推奨サーベイランス

症候群	小児がんリスク	推奨サーベイランス
サーベイランスを推奨		
Costello症候群	20才までに15%: ERMS、NB、膀胱がん	・0才から8-10才: 診察、腹部骨盤腔内エコー ±胸部レントゲンを3-4ヶ月毎 ・10才から検尿を年1回
Noonan症候群 (PTPN11、KRAS 病的バリエーション)	高リスク: MPD/JMML	・0才から5才: 診察 (特に脾腫)、血算、白血球分画を3-6ヶ月毎
CBL症候群	明らかではないが高リスク: JMML 他のがんは稀	・0才から5才: 診察 (特に脾腫)、血算、白血球分画を3-6ヶ月毎
Schinzle-Giedion 症候群 (軽症)	明らかではないが約10-15%: 仙尾部GCT、仙尾部PNET、HB	・診断時の画像検査で先天性腫瘍に留意、定期的な腹部骨盤腔内エコー・AFP/ β HCG検査を考慮
診断時のみサーベイランス		
Schinzle-Giedion 症候群 (重症)	明らかではないが約10-15%: 仙尾部GCT、仙尾部PNET、HB	・診断時の画像検査で先天性腫瘍に留意、腹部骨盤腔内エコー、AFP/ β HCG検査を考慮
サーベイランスを推奨しない		
以下のすべての症候群	頻度は5%未満かごく稀	・定期的なサーベイランスを推奨しないが、腫瘍を疑う症状に常に注意を払う
Noonan症候群 (上記以外)	胚芽異形成性神経上皮腫瘍、ALL、NB、RMS、他	
NS-like with loose anagen hair	NB、骨髄線維症	
NS with multiple lentiginos	急性白血病	
Cardio-facio-cutaneous症候群	ALL、NHL	
Legius症候群	数種のがんの報告がある	
Sotos症候群	NB、ALL、AML、HB、仙尾部奇形腫など	
Weaver症候群	NB、悪性血液腫瘍など	
Rubinstein-Taybi症候群	HB、NB、RMS、中枢神経腫瘍、がんなど	
NKX2-1症候群	がん易罹患者の根拠なし	

ALL 急性リンパ性白血病, AML 急性骨髄性白血病, ERMS 胎児型横紋筋肉腫, GCT 胚細胞性腫瘍, HB 肝芽腫, JMML 若年性骨髄単球性白血病, MPD 骨髄増殖性疾患, NB 神経芽腫, NHL 非ホジキンリンパ腫, PNET 原始神経外胚葉腫瘍, RMS 横紋筋肉腫

微的な皮膚/毛髪、粗造な顔貌、高い小児がん発症リスクなどが特徴である。特に、胎児型横紋筋肉腫、神経芽腫、早期発症の膀胱がんなどが知られている。HRASG12A 変異を有する患者は、特に発がんのリスクが高い。

3) 推奨サーベイランス (表 18)

サーベイランスの治療上の利益は証明はされていないが、3-4 か月ごとの身体診察、横紋筋肉腫および神経芽腫のスクリーニング目的の腹部/骨盤腔内超音波検査を8-10才まで実施することを推奨する。10才以降では、膀胱がんによる血尿のスクリーニング目的で年1回の尿検査実施を推奨する。特記すべきこととして、神経芽腫のスクリーニング目的の尿中VMA/HVA測定は擬陽性率が高いため推奨しない。神経芽腫のリスクが高い患者におけるサーベイランスとして胸部レントゲン実施が推奨されており、家

族と相談して実施を検討してもよい。

18-6. Legius 症候群 (Legius syndrome)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

SPRED1、常染色体優勢遺伝

2) 小児期に発症するがん種

カフェオレ斑を認める一方、神経線維腫やNF1 関連腫瘍は合併しない。NS に類似した顔貌、学習障害を合併することがある。小児がん発症のリスクは不明であるが、合併例の報告が散見される。

18-7. CBL 症候群

1) 責任遺伝子と遺伝形式

CBL、常染色体優勢遺伝

2) 小児期に発症するがん種

比較的高頻度に神経学的合併症・血管炎、軽

度の Noonan 症候群様顔貌、JMML 発症リスクが知られている。急性骨髄性白血病、膠芽腫などのがん種を合併した症例も報告されている。

3) 推奨サーベイランス (表 18)

NS 同様の JMML のサーベイランスが推奨される。

18-8. Schinzel-Giedion 症候群 (Schinzel-Giedion syndrome)

1) 責任遺伝子と遺伝形式

SETBP1、de novo、常染色体優勢遺伝

2) 小児期に発症するがん種

重度の精神発達遅滞、特徴的な顔貌、先天性多発奇形(骨・泌尿器・心臓など)を合併により、多くの患者は生後10年以内に死亡する。仙尾部胚細胞腫瘍、仙尾部原始神経外胚葉性腫瘍、上衣腫、肝芽腫など、様々な小児がんの合併が報告されている。正確な発がんリスクは不明であるが、これまでの報告数からは、相当程度高いと考えられる。

3) 推奨サーベイランス (表 18)

がんサーベイランスの必要性については、患

者の臨床的重症度と比較して考える必要がある。本疾患診断時の画像検査において、先天性腫瘍の有無について注意を払うとともに、胚細胞腫瘍や肝芽腫の腫瘍マーカーとして、AFP・ β HCGの測定を行う。軽症例においては、定期的な腹部・骨盤部の超音波検査、腫瘍マーカー(AFP・ β HCG)の測定が考慮される。

18-9. 稀な RASopathy

発がんリスクが高いことが知られている稀な RASopathy として、Sotos 症候群 (Sotos syndrome、(責任遺伝子 *NSD1*)、Weaver 症候群 (Weaver syndrome、*EZH2*)、Rubinstein-Taybi 症候群 (Rubinstein-Taybi syndrome、*CREBBP*、*EP300*)、NKX 2-1 症候群 (*NKX2-1*) などが知られており、様々ながん腫の発症リスクが高まることが報告されているが、いずれも5%未満と見積もられがんサーベイランスは推奨されない。しかし悪性腫瘍以外の合併症(心奇形、血管炎、内分泌異常など)のサーベイランスは必要である。

19. 小児遺伝性腫瘍のスクリーニング用全身MRI (Whole body MRI, WB-MRI)

1) 背景

遺伝性腫瘍症候群の患児は、1. 小児期からの長期にわたる定期的な画像スクリーニングの必要性があること、2. がん遺伝子・がん抑制遺伝子異常による放射線感受性の問題があることにより、なるべく放射線被曝を避けるため、超音波検査またはMRIが画像スクリーニングの中心となる。WB-MRIのメリットは放射線被曝がないことに加えて、撮像範囲が広く一度に全身を撮像できることにある(Nievelstein RA. PMID: 26631075)。

2) WB-MRIの撮像と適応疾患

WB-MRIは局所領域をターゲットとする通常のMRIと比べて空間分解能は低下するが、必要に応じて頭部や脊椎など局所領域のMRIと組み合わせることで遺伝性腫瘍症候群の患児のスクリーニングに用いることが可能である。WB-

MRIという“頭～足先”までを意味することが一般的であるが、各施設のMRI装置のスペック、コイルの種類などハードウェアの状況、また施設の撮像可能な時間、技師などの人的問題、患者の体格、遺伝性腫瘍症候群の種類などに応じて、適宜、撮像範囲や撮像条件について変更・検討を加える必要がある。MRIは一般的にトレードオフの関係で成り立っているため、撮像範囲を広くすることは、空間分解能の低下と撮像時間の延長につながる。一方、撮像範囲を狭くすることは、空間分解能の向上と撮像時間の短縮につながる。また、撮像時間の短縮は、空間分解能が低下するものの、小児の場合には体動によるモーションアーチファクトが低減でき、逆に画質が上昇するということが経験される。表19-1に各遺伝性腫瘍症候群のWB-MRIによるサーベイランスについての適応および推奨撮像間隔について示すが、現時点ではすべての遺伝性腫瘍症候群にWB-MRIが推奨されるわけではないことに

表19-1. 小児遺伝性腫瘍におけるWB-MRIによるサーベイランス

疾患	WB-MRI	脳MRI	脊髄MRI	頸～骨盤部-WB	胸～骨盤部-WB +頸部MRI
LFS	診断時から12か月毎	診断時から12か月毎(あるいは全身麻酔下でなければ、WB-MRIと共に6か月毎)			
NF1	16-20歳でベースライン撮像				
NF2と神経鞘腫症	症状と部位によって適宜	内耳道撮像を追加。6-24か月毎。所見があれば6か月毎	24-36か月毎。所見があれば6か月毎		
RB	8歳から12か月毎	5歳から6か月毎			
CMMRD±LS	6-8歳から12か月毎(全身麻酔なし)	診断時から6か月毎			
DICER1症候群	適宜考慮	診断時から6か月毎			
Rothmund-Thomson症候群	適宜考慮	症状による			
HPPS				6-8歳から24か月毎	*状況によって6-8歳から24か月毎
適応なし	腺腫性ポリポース症候群(<i>APC</i> , <i>MUTYH</i>)、若年性ポリポース(<i>BMPRIA</i> , <i>SMAD4</i> , <i>PTEN</i>)、ポイツェガース症候群(<i>STK11/LKB1</i>)、RASopathies、Noonan症候群とその関連症候群、cardio-facio-cutaneous症候群、Costello症候群、Legius症候群、CBL症候群、Sotos症候群、Weaver症候群、Rubinstein-Taybi症候群、Schinzel-Giedion症候群、NKX-2-1症候群、小児腫瘍に関連する代謝性疾患、まれなDNA損傷修復異常症、(毛細血管拡張性運動失調症、Bloom症候群、Fanconi貧血、先天性角化不全症、Nijmegen断裂症候群、色素性乾皮症)、PTEN hamartoma tumor症候群、遺伝性平滑筋腫症・腎細胞がん症候群(HLRCC)、Gorlin症候群、白血病/リンパ腫に関連する一部の症候群(LFSやCMMRDなどを除く)、腎腫瘍に関連する過成長症候群(Beckwith-Wiedemann症候群、Bohring-Optiz症候群、Denys-Drash症候群、Frasier症候群、半身肥大、Simpson-Golabi-Behmel症候群、PIK3CA関連過成長症候群、Perlman症候群、Wilms腫瘍)、遺伝性神経芽腫、多発性内分泌腫瘍症候群、(MEN1, MEN2A, MEN2B, MEN4, Hyperparathyroid-jaw 腫瘍症候群)、Von Hippel-Lindau病				

CMMRD 遺伝性ミスマッチ修復欠損症候群, HPPS 遺伝性褐色細胞腫/傍神経節腫症候群, LFS Li-Fraumeni症候群, NF1 神経線維腫症1型, NF2 神経線維腫症2型, RB 遺伝性網膜芽細胞腫

注意を払う必要がある。

撮像シーケンスと撮像断面については“標準的プロトコール”とされるものは現時点では存在しないが、近年の論文に示されているものを表19-2に示す。一般的に、冠状断の fluid-sensitive 2D シーケンス(STIR 像や脂肪抑制 T2 強調画像など)を中心に設定されることが多い。また、WB-DWI(拡散強調画像)を軸位断で撮像し、冠状断に再構成する撮像法も組み込まれることが多い。拡散強調画像を用いることにより病変の細胞密度や治療反応性を評価することも可能である。また同時に算出される拡散係数 (ADC) も治療反応をみるバイオマーカーとして用いることが可能である。

MRI 装置の磁場強度について、現在は 1.5T または 3.0T が用いられるが、後者は一般的には拡散強調画像で磁化率アーチファクトが生じやすいという欠点もある。しかし、小児の WB-MRI において 1.5T と 3.0T の装置間で病変の拾い上げに差はなかったとする報告もある。WB-MRI の撮像体位は臥位で上肢は体幹部の横に置いて撮像する。造影剤の使用は基本的に不要である。一般的に、6 才未満の小児において鎮静剤あるいは全身麻酔が必要になるが、低酸素血症や誤嚥などのリスクもある。そのため、明確な腫瘍リスクや検査の必要性がある場合を除き、WB-MRI での腫瘍スクリーニングのプロトコールに 6 才未満の年齢群は含まれていない。学童期の小児においてはチャイルドライフスペシャリストやアニメ・動画の視聴できるモニターなどにより鎮静薬の使用を減らすことが可能となる。

体動によるモーションアーチファクトを軽減する手法として、呼吸同期を用いた撮像法などもあるが、撮像時間が長くなるので、使用する際には患児の状況なども踏まえて総合的に判断する必要がある。他にも K 空間の埋め方に特色のある撮像シーケンス等を用いてモーションアーチファクトと撮像時間を軽減する方法もあり、それらの使用についても検討が必要である。MRI 撮像のリスクについては、WB-MRI では造

表19-2. 小児腫瘍に対するWB-MRIプロトコール

著者	撮像断面	シーケンス	撮像時間
Davis et al.	冠状断	STIR, HASTE, T1強調 (オプションでMRA-TWIST)	N/A
	軸位断	HASTE, STIR	
Eutsler et al.	冠状断	STIR	40分
	軸位断	STIR, HASTE, DWI(b=50, 400-500, 800-1000s/mm ²)	
Nievalstein et	冠状断	STIR, T1強調	32分
	軸位断	DWI-STIR(b=0, 100, 800-1000s/mm ²), 脂肪抑制T2強調	
Villani et al.	冠状断	STIR	18分
Anupindi et al.	冠状断	STIR, T1強調, HASTE	72分
	軸位断	STIR(頭部, 頸部, 下肢), 脂肪抑制 T2強調(胸部, 腹部±骨盤), HASTE	
	矢状断	HASTE	
Jaspersen et al.	軸位断	HASTE	60分未満
	冠状断	HASTE	

STIR short tau inversion recovery, HASTE ultrafast half-Fourier-acquired single-shot turbo spin echo, MRA MR angiography, TWIST dynamic time-resolved MRA, DWI 拡散強調画像

影剤使用をしないためほとんどないが、心臓ペースメーカーや脳動脈瘤クリップ、迷走神経刺激装置などの一般的MRIの禁忌項目については注意しないとイケない。

3) WB-MRI の読影とレポート

WB-MRI の読影において必要なこととして、遺伝性腫瘍症候群ごとに、発生しやすい腫瘍の種類と解剖学的好発部位を知る必要がある。それぞれの各論に目を通しておく必要があるが、好発部位を念頭において注意深く読影するように心がけなければならない。また、どこまで小さな病変を検出できるかという点については、今後も考えていくべき重要な課題である。現時点で、WB-MRI による腫瘍スクリーニングの検出率についての論文は非常に少ないため厳密なことはいえないが、Nievalstein らは小児の WB-MRI と PET-CT を比較検討して、12 mm未満の骨病変の検出にはMRIの方が優れているという報告をしている(Smith EA. PMID: 27229504)。肺結節の検出は、CTがGold standardではあるが、WB-MRIでも4-10 mmのものを高い感度で検出できたとする論文がある(Anupindi SA. PMID: 26204294)。しかし、偽陽性の問題もある。WB-MRIは腫瘍スクリーニングのひとつの手法ではあるが、他の臨床所見や血液検査などのデータと合わせて総合的に解釈する必要がある。

WB-MRI の読影を誰が行うのが適切かという点について、Anupindi らは WB-MRI に精通し、小児遺伝性腫瘍症候群についての知識を持つ放射線診断医が望ましいとしている (Villani A. PMID: 27501770)。しかし、そのように精通した放射線科医は少ないため、施設の状態により適宜、最適な放射線科医が読影する必要がある。一方で、小児遺伝性腫瘍症候群の患児の全体数は多くはないため、中央に集約して中央読影を行うというのも方法論としてはある。撮像した施設の放射線診断医 1 人と中央診断の放射線診断医 1 人で読影する方法、一般放射線科医 1 人が読影した後に、各領域(頭部、腹部、胸部、骨関節など・・・)の専門領域を持つ放射線科医 1 人がそれぞれダブルチェックをする方法などいろいろと読影法が考えられるが、議論のあるところであり決まった方法は現時点ではない。いずれにしろ一定のフォーマットおよびチェックリストを使って、読影レポートを作成するのが望ましい。

4) 本邦における WB-MRI の現状

本邦では放射線診断医のマンパワーが足りないことや小児領域の画像診断を専門にする放射線診断医が少ないこともあり、WB-MRI の撮像

が行われている施設は多くないと思われる。また診療報酬の問題や検査予約の過密スケジュールのために撮像時間の制約も多い。このような状況のなかで、小児患児に対する鎮静下 MRI の体制も含めた WB-MRI の施行について、可能な施設の検討や各施設の放射線診断医との協議が必要となると考えられる。

5) 今後の WB-MRI の方向性

小児遺伝性腫瘍症候群の WB-MRI によるサーベイランスの有用性については、まだデータが少なく、今後調査していくべき課題であるが、近年、Villani らにより 11 年の前向き研究において Li-Fraumeni 症候群の患者で、WB-MRI を用いた腫瘍の早期診断により予後の改善に寄与したという報告がなされた(5)。しかし、骨肉腫や他の腫瘍スクリーニングにおいては中等度の感度しかなかったとの報告もある。今後の、全世界的な遺伝性腫瘍症候群のレジストリーが、MRI シーケンスの最適化や推奨プロトコールを作成するのに有用となる。MRI 装置は今後ますます進歩すると思われるので、WB-MRI のスクリーニングによる腫瘍検出技術はさらなる改善が見込まれるであろう

ガイドライン作成者

熊本 忠史	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍科	野崎 太希	聖路加国際大学 聖路加国際病院 放射線診断科
恒松 由記子	順天堂大学医学部 小児科学講座	滝田 順子	京都大学大学院医学研究 科 発達小児科学
中野 嘉子	大阪市立大学大学院 医学系研究科 医学部ゲノム免疫学	船戸 道德	長良医療センター 第二小児科・ 再生医療研究室
田村 智英子	FMC 東京クリニック 医療情報遺伝カウンセリ ング部	菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究 院 小児外科学
山崎 文登	慶應義塾大学医学部 小児科	平林 真介	北海道大学医学部 小児科
中川原 章	佐賀国際重粒子線がん治 療財団	櫻井 晃洋 藤井 克則	札幌医科大学 遺伝医学 千葉大学大学院医学研究 院 小児病態学
金子 安比古	埼玉県立がんセンター 血液内科	矢形 寛	埼玉医科大学総合医療セ ンター ブレストケア科
鈴木 茂伸	国立がん研究センター 中央病院眼腫瘍科	嶋田 明	岡山大学大学院医歯薬総 合研究科 小児医科学
川井 章	国立がん研究センター 骨軟部腫瘍科	檜山 英三	広島大学大学院医系科学 研究科 外科学
田尻 達郎	京都府立医科大学 医学(系)研究科(研究院)	村松 秀城	名古屋大学医学部 小児科
真部 淳	北海道大学医学部 小児科	矢尾 正祐	横浜市立大学大学院医学 研究科 泌尿器科学
高木 正稔	東京医科歯科大学大学院 医歯薬総合研究科 発生発達病態学講座	川久保 尚徳	国立がん研究センター 中央病院小児腫瘍外科
服部 浩佳	名古屋医療センター 臨床研究センター	中島 健	がん研有明病院 臨床遺伝医療部
宮坂 実木子	国立成育医療研究センタ ー 小児放射線診断科	中山 佳子	信州大学医学部 小児医学教室

