

消化器系疾患

Cowden 症候群

1. 概要

Cowden 症候群は皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに過誤腫性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、多発性過誤腫症候群とも呼ばれる。

2. 疫学

その有病率は 20～25 万人に 1 人と推定されている。

3. 原因

原因遺伝子の一つとして PTEN 遺伝子が同定されており、約 80%の患者に PTEN 遺伝子の変異を認める。PI3K/Akt シグナル伝達系を調節する脂質脱リン酸酵素(PTEN, 10 番染色体長腕(10q23)に局在)の遺伝子変異に起因する。

4. 症状

口腔内乳頭腫、顔面の外毛根鞘腫などの特徴的な皮膚粘膜病変を呈する。消化管には全消化管にポリポースが認められ、特に食道の白色扁平ポリポースは、本疾患の特徴的病変である。また、高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することもある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが 25～35%、甲状腺癌が 10%前後、子宮体癌が 5～10%程度とされる。全体で本症の約 30%に悪性腫瘍を合併する。

5. 合併症

最近、B リンパ球の異常によりアレルギー性疾患や自己免疫性疾患を高率に合併することが報告され、注目されている(Gastroenterology, 142; 1093-1096, 2012)。気管支喘息、薬物アレルギー、自己免疫性溶血性貧血、橋本病、扁桃過形成、慢性腸炎、などを合併することがある。

6. 治療法

根治的な治療はない。内臓悪性腫瘍の早期発見のために、早期からのスクリーニングが必要である。PTEN の機能に基づいて分子標的薬による臨床試験が行われている。

予後は、高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することがある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが 25～35%、甲状腺癌が 10%前後、子宮体癌が 5～10%程度とされる。全体で本症の約 30%に悪性腫瘍を合併する。喘息などのアレルギー疾患や自己免疫疾患を合併し、これらが予後を規定することがある。

7. 研究班

(研究代表者) 石川秀樹

(分担研究者) 高山哲治

消化器系疾患

若年性ポリポース症候群

1. 概要

若年性ポリポース症候群(JPS)は消化管に過誤腫である若年性ポリープが多発する常染色体優性遺伝の疾患である。若年性ポリープの「若年性」は発症年齢を意味するわけではなく、ポリープの形態を表している。若年性ポリープは、周囲と同一の正常組織成分が過剰増殖する過誤腫の形態をとる。密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を呈し、炎症細胞浸潤を伴う。ポリープの表面は平滑で、粘液が充満し嚢胞状に拡張した腺管が粘膜固有層に広がる。筋線維や腺腫に通常認められる細胞増殖の形態は若年性ポリープでは認められない。介在粘膜に炎症・浮腫は基本的には認めないが、ポリープが密生する部分には認められることもある。ほとんどの症例が20歳までにポリープを発症するが、ポリープ数は生涯で5個～200個程度であり、症例によって異なる。全消化管型、大腸限局型、胃限局型、新生児・乳児期症型に分類されている。

2. 疫学

本邦での患者数は約1,000人と推定されている。

3. 原因

Bone morphogenetic protein (BMP)/SMAD シグナル経路に関わる SMAD4 遺伝子あるいは BMP receptor1A (BMPRI1A) 遺伝子の生殖細胞変異をそれぞれ JPS の 20～30%に認める。SMAD4 遺伝子変異を有する症例の約20%にオスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症:HHT)を合併し、複合 JPS/HHT 合併症候群と呼ばれる。

4. 症状

若年性ポリープは粘膜筋板筋繊維の増生が見られないため脆弱で、ポリープ全体または一部の脱落により出血を来す。

5. 合併症

ポリープが多発する場合には蛋白漏出性胃腸症に伴う低蛋白血症、低栄養を来すこともある。ポリープ増大による腸重積を来すこともある。若年性ポリープは良性であるが、悪性化することもある。JPS における消化管癌の推定生涯リスクは 9-50%と報告されている。新生児・乳児期発症型では下血を伴う下痢、再発性直腸脱、蛋白漏出性胃腸症、低蛋白血症、貧血、成長障害、低栄養、感染症、腸重積などにより死亡することもある。

6. 治療法

根治的な治療はないが、出血予防のために若年性ポリープの内視鏡的摘除が行われる。内視鏡的に浸潤癌が疑われる場合や出血や低栄養など重症合併症例では外科手術が行われる。多数の若年性ポリープを有する場合にも発癌リスク軽減のために外科手術が勧められる。

7. 研究班

(研究代表者) 石川秀樹

(分担研究者) 山本博徳

消化器系疾患

Peutz-Jeghers 症候群

1. 概要

食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポースと口唇、口腔、指趾の色素沈着を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。

2. 疫学

本邦では患者数は 600～2,400 人と推定されている。

3. 原因

第 19 番染色体短腕に存在する癌抑制遺伝子 STK-11(LKB-1)の異常との関連が示唆されている。

4. 症状

口唇、口腔、指趾などに 1-5mm ほどの色素斑が認められる。消化管に多発するポリープによる腸重積、出血により腹痛、血便が認められる。

5. 合併症

消化管を含め他臓器癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。

6. 治療法

根治のための治療法はない。過誤腫性ポリープによる腸重積や腫瘍性病変の摘除には外科的切除が一般的であるが、近年ダブルバルーン小腸内視鏡の普及により深部小腸ポリープの摘除が可能になった。腸重積や癌の予防目的に 10mm 以上のポリープに対しては内視鏡摘除が望ましい。

7. 研究班

(研究代表者) 石川秀樹

(分担研究者) 松本主之

消化器系疾患

家族性大腸腺腫症

1. 概要

家族性大腸腺腫症の診断基準は、大腸に良性腫瘍である腺腫を 100 個以上認めることである。多くが常染色体優性遺伝形式を示し、原因遺伝子の一つとして APC 遺伝子が見つかっているが、発症機序の詳細は、未だ不明である。大腸癌、胃癌、十二指腸癌の高危険度群であるが、良性腫瘍であるデスマイドによる圧排症状や、腺腫や胃底腺ポリープによる貧血や腹痛、低蛋白血症、大腸癌に対する予防的大腸全摘術後の排便機能障害、腸閉塞などによる永続的な障害を伴う。

2. 疫学

本邦では患者数は約 7,000 人と推定されている。

3. 原因

80%は APC 遺伝子に病的変異を認める。それ以外には MUTYH 遺伝子、POLE 遺伝子、POLD1 遺伝子の異常を認める場合もある。

4. 症状

大腸腺腫は必ず多発し、数百個から1万個を越えるものまでである。ポリープの増大により、腹痛や貧血を呈する。デスマイド腫瘍(浸潤性に発育する難治な良性腫瘍)が 8~20%と高率に発生し、水腎症、血管、神経圧排症状などを呈し、治療に難渋することが多い。

5. 合併症

大腸癌の発生は 20 歳頃から見られ、40 歳代でほぼ 50%、放置すればほぼ全員が大腸癌になる。胃にも 55~74%の確率で胃底腺ポリープや胃腺腫、胃癌を認める。十二指腸には 86~100%の確率で腺腫を認め、一般の人に比べ格段(10 倍から 200 倍)に十二指腸癌の発症も高い。

甲状腺癌、副腎腫瘍、肝芽腫等々も一般の人々と比較して何倍も腫瘍を発生しやすい体質を持つ。

6. 治療法

根治のための治療法はない。大腸癌発生予防のために、20 歳前後で大腸全摘術が勧められている。比較的大腸ポリープの少ない患者に対しては、多数のポリープに対して内視鏡的にポリープ摘除することも試みられている。胃癌や十二指腸癌に対しては、頻回の内視鏡検査による早期発見が試みられているが、その有効性はまだ確立してない。

デスマイドについては、外科的治療や非ステロイド系抗炎症剤、ホルモン治療、化学療法などが試みられているが、まだ、確立した治療法はない。

7. 研究斑

(研究代表者) 石川秀樹

(分担研究者) 田中信治

消化器系疾患

Gardner 症候群

1. 概要

Gardner 症候群は、1951 年に Gardner により報告された消化管ポリポースに骨腫や皮下の軟部腫瘍（類皮嚢胞、脂肪腫など）を合併した家系の報告を端緒とする。その後、歯牙異常やデスモイド腫瘍の合併も報告されるようになり、今日では家族性大腸腺腫症（腺腫性ポリポース）の亜型と考えられている。Gardner 症候群と診断される腸管外病変の中ではデスモイド腫瘍が特に重要である。

デスモイド腫瘍は線維芽細胞あるいは線維筋芽細胞の monoclonal な増殖からなる腫瘍性病変で、Gardner 症候群では 80%が 40 歳までに発生する。転移はしないが浸潤性に増殖する。腹腔内に発生した場合には、しばしば消化管通過障害、穿孔、膿瘍形成、尿管閉塞などを来し、死因になり得る。デスモイド腫瘍の natural course には不明な点が多く、データの蓄積も不十分であり、現在までに十分なエビデンスに基づく治療法は確立されていない。

2. 疫学

家族性大腸腺腫症の一般集団における頻度は 1:37,600~1:10,000 と推定され、わが国と欧米の間では差がない。このうち、Gardner 症候群に亜分類されるのは、デスモイド腫瘍以外の大腸外随伴病変の診断方法や認識の違い、画像診断の進歩などにより正確な頻度は不明であるが、家族性大腸腺腫症全体の 20~40%と推定される。デスモイド腫瘍の頻度は 10~30%で、男女比は 1:1.4 で女性に多いことが報告されている。

3. 原因

第 5 染色体長腕(5q)にあるがん抑制遺伝子 APC である。APC の生殖細胞系列変異と、デスモイド腫瘍発生の間には相関性が報告されている。

4. 症状

骨腫（頭蓋骨に好発）、歯牙異常はほぼ症状はない。皮下の類皮嚢胞や繊維腫は部位により、疼痛などが見られる。デスモイド腫瘍は可動性に乏しい腹壁あるいは腹腔内腫瘤として触知する。

5. 合併症

尿管閉塞により水腎症、腎機能障害を起こすことがある。また、デスモイド腫瘍の進展による臓器障害により、様々な生活の質の低下を招くばかりでなく、死亡に至ることがある。

6. 治療法

いまだ確立した治療法はない。研究的に、非ステロイド系抗炎症薬、抗エストロゲン薬、チロシンキナーゼ阻害薬、殺細胞性化学療法などの薬物治療が試みられたり、必要に応じて、外科的治療が試みられている。

7. 研究斑

(研究代表者) 石川秀樹

(分担研究者) 石田秀行