

血管奇形・内分泌疾患

フォン・ヒッペル・リンドウ病

1. 概要

フォン・ヒッペル・リンドウ病は常染色体優性遺伝性疾患である。嚢胞と嚢胞性腫瘍を多くの臓器に発症する。発症する主な嚢胞と腫瘍としては中枢神経系(脳脊髄)の嚢胞と血管芽腫(発症頻度 72%)、網膜の血管腫と嚢胞性滲出性病変(頻度 34%)、腎嚢胞と腎腫瘍(頻度 50%)、褐色細胞腫(頻度 15%)、膵嚢胞(頻度 37%)と膵神経内分泌腫瘍(頻度 13%)などがある。これらの病変は3-70歳程度まで多発し頻回に再発する。他に内耳、精巣上体に嚢胞を発症するが頻度、発症時期は不明である。中枢神経系血管芽腫と嚢胞は脳脊髄の発症で神経系の圧迫症状により神経機能低下を引き起こし脊髄空洞症などによって歩行困難など運動失調、四肢の知覚及び運動麻痺の進行でQOLを低下させる。網膜血管腫は視力低下、失明などを引き起こす。膵嚢胞は膵臓内の圧迫症状で腹痛の原因となり多数の発症で膵機能不全、糖尿病などを引き起こす。褐色細胞腫はカテコールアミン分泌により高血圧発作、副腎機能不全などを引き起こす。網膜・中枢神経の血管芽腫・嚢胞、膵嚢胞は良性の疾患であるが、腎臓、膵臓の腫瘍は進行例で悪性の性質を有する。褐色細胞腫は希に悪性の形質を持つ。

2. 疫学

常染色体優性遺伝性疾患であり、欧米では人口100万人に対して1家系程度の発症とされる。国内では調査中である。発症する主な腫瘍として脳や脊髄の血管芽腫(発症頻度72%)、網膜血管腫(発症頻度34%)、腎腫瘍(発症頻度50%)、副腎褐色細胞腫(発症頻度15%)、膵臓腫瘍(発症頻度13%)である。上記のように、欧米での発症頻度は明らかにされているが、日本国内の発症数は約五百一千人と推測される。発症年齢も各腫瘍で多岐に渡っており、脳脊髄の血管腫、網膜血管腫は10歳代以下より60歳以上、腎、膵臓、副腎の腫瘍は15歳代以後で生涯発症するとされる。各腫瘍の発症頻度と発症年齢は調査中である。

3. 原因

常染色体優性遺伝性疾患で原因遺伝子は染色体3番単腕25-26領域にあるVon Hippel-Lindau病遺伝子である。遺伝子診断では多彩な遺伝子異常があり、遺伝子異常と発症する病態の相関関係ははっきり解明されていない。遺伝子異常により遺伝子機能がなくなり血管新生因子を誘導する蛋白(Hypoxia Inducible Factor)の過剰蓄積がおこることが腫瘍形成の原因の1つとされる。それ以外の発症原因や発症過程には未だ確定的なものはない。

4. 症状

中枢神経系(脳脊髄)の血管芽腫は主に神経症状(頭痛・めまい、運動失調、歩行困難、知覚・運動麻痺など)、網膜血管腫と滲出性病変は視力低下・視野狭窄・失明など、腎腫瘍と嚢胞は腎機能低下による腎不全症状、副腎褐色細胞腫はカテコールアミン産生による発作性及び持続性高血圧と摘出による副腎機能不全、膵神経内分泌腫瘍と嚢胞は膵機能低下による症状(消化酵素分泌の低下による消化不良、体重減少、インシュリン分泌低下による糖尿病)と腫瘍嚢胞の増大による腹痛などを引き起こす。どの病変も多発性再発性に発症する。全体で見ると発症年齢は3歳から一生涯である。中枢神経系と網膜の腫瘍・嚢胞、膵嚢胞、褐色細胞腫は良性疾患であるが、腎腫瘍、膵臓腫瘍で肺や肝転移などの悪性化を引き起こす(腎腫瘍<頻度6%>、

腓腫瘍<同 1%>)

5. 合併症

患者の多くは頻回に腫瘍摘出手術をうけており、その結果多くの身体障害を起こしている。網膜腫瘍の手術による失明、脳脊髄手術による四肢麻痺、下肢麻痺、腎腫瘍の手術後の腎機能不全、副腎摘出による副腎不全、腓機能不全や糖尿病、精巣上体腫瘍摘出後の不妊症が挙げられる

6. 治療法

全ての疾患で対症的な外科的治療が行われるが、根治的な治療法はない。中枢神経系腫瘍・嚢胞は摘出されるが放射線治療により進行を遅らせることができる。但し脳幹部のものは治療不能である。網膜腫瘍・嚢胞では主にレーザー凝固が行われるが、黄斑部や視神経乳頭部のものは視力障害をおこすため治療できない。副腎褐色細胞腫は摘出される。腎腫瘍・嚢胞は摘出を行うが、発生部位により困難なものがある。腓神経内分泌腫瘍は摘出されるが、腓機能の低下に対しては、消化酵素剤を補充やインシュリン投与を行う。腓嚢胞による腓機能低下や糖尿病に対しては消化酵素剤を補充やインシュリン投与をなどの対象療法を行う。

7. 研究班

(研究代表者) 札幌医科大学遺伝医学 櫻井晃洋

(分担研究者) 高知大学 研究・医療担当理事 執印太郎

内分泌疾患

多発性内分泌腫瘍症 1 型

1. 概要

多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)は複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、原発性副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管神経内分泌腫瘍が三大病変であり、他に副腎皮質腫瘍や血管線維腫、脂肪腫、結合組織母斑などの皮膚病変、胸腺神経内分泌腫瘍などが発生する。

2. 疫学

MEN1 は海外では約 3 万人に 1 人程度の頻度とされており、これを当てはめると国内の患者はそれぞれ約 4,000 人と推測されるが、わが国における疫学調査はこれまでに行われていない。

3. 原因

MEN1 の大部分(家族例の 90%、散発例の 50%)は腫瘍抑制遺伝子 *MEN1* の機能喪失型変異に起因することが明らかにされている。ただしこうした遺伝子変異によって特定の臓器に腫瘍が形成される機序についてはいまだ不明な点が多い。

4. 症状

MEN1 では、副甲状腺機能亢進症に伴う消化性潰瘍、尿路結石、易骨折性の他、下垂体腫瘍や膵消化管腫瘍では過剰に分泌されるホルモンによる臨床症状(先端巨大症、クッシング病、無月経、消化性潰瘍、低血糖など)と、腫瘍による圧迫症状(頭痛、視野狭窄など)を認める。

5. 合併症

MEN1 における胸腺腫瘍は悪性度が高く有効な治療法が存在しないため、早期に骨や肝臓に転移して病的骨折や疼痛を招き、直接死因となる。また現在のところ一部の病変を除いて治療はいずれも外手術が第一選択であるため、手術に伴い各臓器の機能不全を生じることも多く、特に膵腫瘍に対する治療では部分切除であっても術後の糖尿病罹患リスクが高い。

6. 治療法

現在のところ本症における腫瘍の発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにある。罹患臓器が多岐にわたるため、患者は多数の定期検査を受ける必要があり、多くの場合複数回の手術を繰り返す必要がある。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病)の実態把握と診療標準化の研究」班

内分泌疾患

多発性内分泌腫瘍症 2 型

1. 概要

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) は複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が三大病変で、MEN2B とよばれる亜型では眼瞼や口唇、舌に粘膜神経腫を合併する。

2. 疫学

MEN2 は海外では約 3.5 万人に 1 人程度の頻度とされており、これを当てはめると国内の患者はそれぞれ約 3,000 人と推測される。

3. 原因

MEN2 は癌原遺伝子 *RET* の機能獲得型変異に起因することが明らかにされている。変異によって過剰な細胞増殖シグナルが伝達される。変異コドンと臨床像には相関関係が認められ、変異からある程度臨床像の推測が可能である。

4. 症状

MEN2 では褐色細胞腫による発作性の高血圧や副甲状腺機能亢進症による症状を呈するが、甲状腺髄様癌は頸部腫瘍として発見されるまで無症状であることが多い。また MEN2B では顔面の粘膜神経腫による特徴的な顔貌のほか、マルファン症候群様の体型を呈する。多くの例で頑固な便通異常を伴い、重症例では大腸摘出術を要することもある。

5. 合併症

甲状腺髄様癌は早期に治療を行わないと、骨、肺、肝臓などに早期に転移をきたす。一方手術 (甲状腺全摘術) 後は生涯にわたって甲状腺ホルモンの補充を要する。褐色細胞腫も適切な診断と治療がなされないと、発作性高血圧や不整脈を引き起こし、突然死の原因となる。両側褐色細胞腫を外科的に摘出した場合は、術後副腎皮質機能不全に対する糖質ステロイドの投与が永続的に必要となる。

6. 治療法

現在のところ本症における腫瘍の発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにある。罹患臓器が多岐にわたるため、患者は多数の定期検査を受ける必要があり、多くの場合複数回の手術を繰り返す必要がある。MEN2 では患者の子どもに対して遺伝学的検査を施行し、変異を有する場合には発症前の予防的甲状腺全摘術を行なうことが推奨されているが、長期的な便益と不利益の検討や、適切な手術時期については議論の余地がある。

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患 (多発性内分泌腫瘍症およびフォンヒッペル・リンドウ病) の実態把握と診療標準化の研究」班