

(17) 奇形症候群分野 (別添 留意事項 (4) の18疾患分野から選択)

網膜芽細胞腫 (RB)

1. 概要

乳幼児に発症する悪性眼内腫瘍である。染色体 13q14 領域に存在するがん抑制遺伝子である RB1 遺伝子の異常により、胎生期網膜にみられる未分化な網膜芽細胞から発生する腫瘍。両眼性と片眼性があり、両眼性の場合には遺伝性、片眼性の場合には孤発性が多い。生殖補助医療との関連の報告があるが、正確な評価はできていない。

2. 疫学

国内で年間 80 人程度。

3. 原因

染色体 13q14 に存在するインプリント遺伝子 RB1 の異常による。約 10-30%は遺伝性で、残りは散発性 (非遺伝性) である。両眼性症例のほぼ全例及び片眼性の 10-15%は遺伝性だと報告されている。遺伝性の場合には常染色体優性遺伝である。散発性のほとんどの場合は片眼性で、発症原因としては、RB1 遺伝子の体細胞突然変異が考えられている。RB1 遺伝子のプロモーター領域にある CpG 配列の高メチル化によりプロモーターが不活化されることが、特に片眼性散発性網膜芽細胞腫に関与していることが報告されている。生殖補助医療との関連性が強く示唆されている。

4. 症状

白色瞳孔で気づく場合が最も多い。その他、斜視、視力障害、角膜混濁、結膜充血と散瞳も典型的な症状である。進行すると、緑内障が続発し、さらに腫瘍が眼窩まで浸潤する場合もある。放置すると視神経や血管を介して脳、肝臓など全身に転移し、死に至る場合もある。

5. 合併症

RB1 遺伝子の異常のため、網膜芽細胞腫患者では、他の悪性腫瘍を合併する頻度が高い。松果体腫瘍や骨肉腫 (Retinoblastoma-related osteosarcoma) が多くみられる。

6. 治療法

転移または眼球外浸潤の場合、可能な限り腫瘍を切除し、放射線照射と全身化学療法を実施する。眼球内にとどまり、そして視力を期待できる場合、温存治療を行う。眼球内にとどまるが、視力を期待できない場合、眼球を摘出する。ただし、両眼性であれば、できる限り軽症の方に温存治療を行う。

眼球温存治療は放射線照射、化学療法、局所レーザー照射、冷凍凝固に基づく。

7. 研究班

インプリント異常症のエピゲノム分子機構と生殖補助医療との関連 研究班

(17) 奇形症候群分野（別添 留意事項（4）の18疾患分野から選択）

遺伝性非クロム親和型パラガングリオーマ（PGL）

1. 概要

パラガングリオーマ（PGL）は、傍神経節（Paraganglia）より発生したゆっくり成長する良性腫瘍で、腫瘍血管新生をもたらす。非クロム親和型（Nonchromaffin type）は分泌活性をもっていない。ほとんどの場合、頭頸部ででき、頸動脈小体は出現部位の中で最も多い。一方、クロム親和型（Chromaffin type）は一般的に頭頸部以下の部位からでき、副腎髄質からできるものは褐色細胞腫（Pheochromocytoma）で区別される。

2. 疫学

国内で10～100人程度。

3. 原因

SDHD 遺伝子（11q23）、SDHC 遺伝子（1q21）、SDHB 遺伝子（1p36）の変異がそれぞれ PGL1、PGL3、PGL4 の原因である。これらの遺伝子はすべてコハク酸脱水素酵素（ミトコンドリア複合体 II）のサブユニットをコードする。インプリント遺伝子、SDHD の変異（PGL1）の場合、父親から変異を受け継いだ子供はリスクが高く、母親から受け継いだ場合発症頻度がかなり低い（ただし、稀に発症することが知られている）。また生殖補助医療との関連性も指摘されている。

4. 症状

頭頸部の PGL の発生は一般的に副交感神経の分布に関係し、非クロム親和型であり、頸動脈小体、迷走神経、頸静脈鼓室の周辺に発生する。この領域の PGL はカテコールアミンを産生しない。具体的には、頸動脈小体 PGL では頭蓋神経や交感神経の圧迫による神経症状；迷走神経 PGL では嚥下障害、発声障害、咽頭痛、咳；頸静脈鼓室 PGL では拍動性耳鳴り、難聴、頭蓋神経異常などがみられる。

5. 合併症

PGL 患者に、消化管間質細胞腫瘍、腎癌と甲状腺乳頭癌がみられたことがある。

6. 治療法

手術療法が主である。

7. 研究班

インプリント異常症のエピゲノム分子機構と生殖補助医療との関連 研究班

(17) 奇形症候群分野 (別添 留意事項 (4) の18疾患分野から選択)

新生児一過性糖尿病 (TNDM:)

1. 概要

新生児一過性糖尿病は、生直後1ヶ月に現れるインスリン治療を必要とする高血糖症と定義される。その半数は、およそ3ヶ月で自然治癒するが、残り半数はインスリン依存性糖尿病となる。また、新生児一過性糖尿病は、ほとんど全例は成人に達し、II型の糖尿病を発症する。

2. 疫学

国内で500~1000人程度。

3. 原因

TNDMには、染色体6p22.1の上のZFP57遺伝子変異が引き起こす6q24での低メチル化と伴うTNDM1、染色体11p15.1の上のABCC8遺伝子変異が引き起こすTNDM2と同じく染色体11p15.1の上のKCNJ11遺伝子が引き起こすTNDM3がある。染色体6q24領域の父性ダイソミーUPD、父性重複paternal duplication、インプリント調節領域(6q24)のメチル化異常methylation defect(20%)が報告されている。

4. 症状

糖尿病による急性感染症(肺炎、膀胱炎、腎盂炎、胆のう炎)、糖尿病性昏睡、低血糖昏睡(意識障害)等がみられる。慢性合併症としては糖尿病性網膜症糖尿病(失明)、糖尿病性腎症(腎不全に陥り透析治療が必要になる)、糖尿病性神経障害がある。他に、白内障、緑内障、脂肪肝、動脈硬化等がみられる。

5. 合併症

糖尿病による急性感染症(肺炎、膀胱炎、腎盂炎、胆のう炎)、糖尿病性昏睡、低血糖昏睡(意識障害)等がみられる。慢性合併症としては糖尿病性網膜症糖尿病(失明)、糖尿病性腎症(腎不全に陥り透析治療が必要になる)、糖尿病性神経障害がある。他に、白内障、緑内障、脂肪肝、動脈硬化等がみられる。

6. 治療法

主な治療法としてブドウ糖-インスリン療法が行われる。根本的な治療法はないため、対症療法が行われ、長期介護が必要となる症例がほとんどである。

7. 研究班

インプリント異常症のエピゲノム分子機構と生殖補助医療との関連 研究班