

遺伝性腫瘍・家族性腫瘍(いでんせいしゅよう・かぞくせいしゅよう)

更新・確認日: 2016年06月27日 [履歴]

履歴

- 2016年06月27日 「表1 主な遺伝性腫瘍の例」に出典を表記しました。
- 2013年05月21日 「3. 主な遺伝性腫瘍症候群 3) 遺伝性乳がん・卵巣がん」に予防的施術について追記しました。
- 2013年05月15日 「3. 主な遺伝性腫瘍症候群 3) 遺伝性乳がん・卵巣がん」に遺伝子検査のリスクと乳房の予防的切除について追記しました。
- 2006年10月01日 掲載しました。

[閉じる](#)

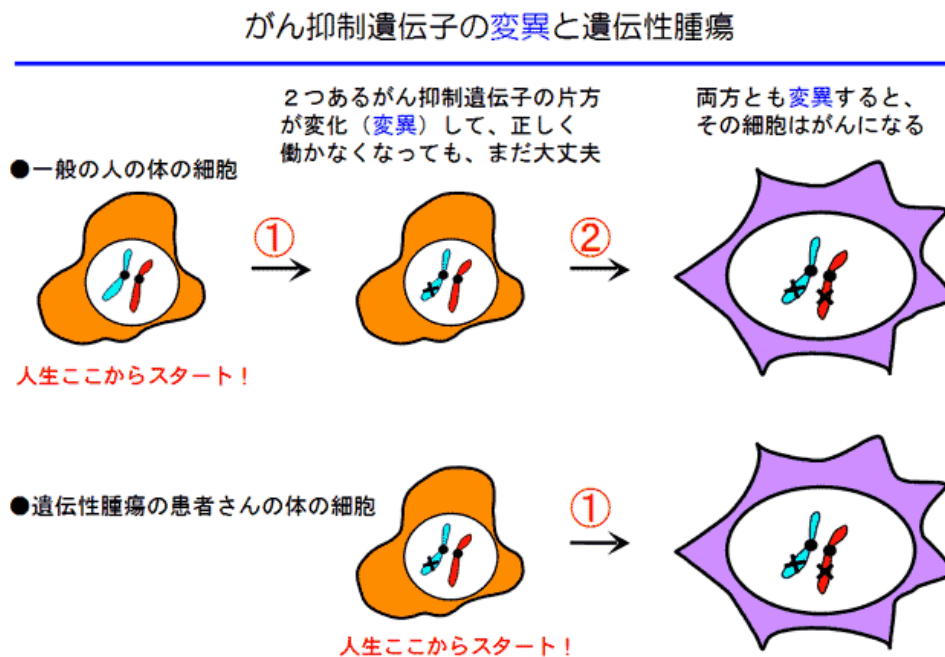
[1. 遺伝性腫瘍の原因](#) [2. 遺伝性腫瘍の遺伝形式](#) [3. 主な遺伝性腫瘍症候群](#) [4. 遺伝相談\(遺伝カウンセリング\)](#) [5. サポートグループ](#) [6. 参考](#)

1. 遺伝性腫瘍の原因

遺伝性腫瘍のほとんどは、がん抑制遺伝子の生まれつきの異常(変異といいます)が原因です。がん抑制遺伝子は、体の細胞ががんになるのを防ぐ(抑制する)働きを持っています。がん抑制遺伝子もほかの種類の遺伝子と同じく、一個一個の細胞に、父親由来のもの、母親由来のものが、合わせて2個ずつ入っています。これは、自転車のブレーキが前輪と後輪に合わせて2個あるようなもので、一般の人は、ちゃんと働く2個のブレーキを持って人生がスタートしています。ある細胞で、たまたま2つあるブレーキの片方が壊れても、もう1つのブレーキがきちんと機能していれば、その細胞はがんになりません。しかし残りのブレーキも壊れてしまうと、細胞はがん化に向けて暴走してしまいます。これが一般の人ががんになる仕組みの1つのタイプです。

がん抑制遺伝子については「[細胞ががん化する仕組み-4. がん抑制遺伝子](#)」もご参照ください。

図1 がん抑制遺伝子の変異と遺伝性腫瘍



ところが遺伝性腫瘍の患者さんの場合、生まれつき、体中の細胞のそれぞれが持つ2個のがん抑制遺伝子のうち、片方に変異があります。ブレーキ1個だけで人生をスタートしているので、一般の人よりもがんになりやすいのです。

2. 遺伝性腫瘍の遺伝形式

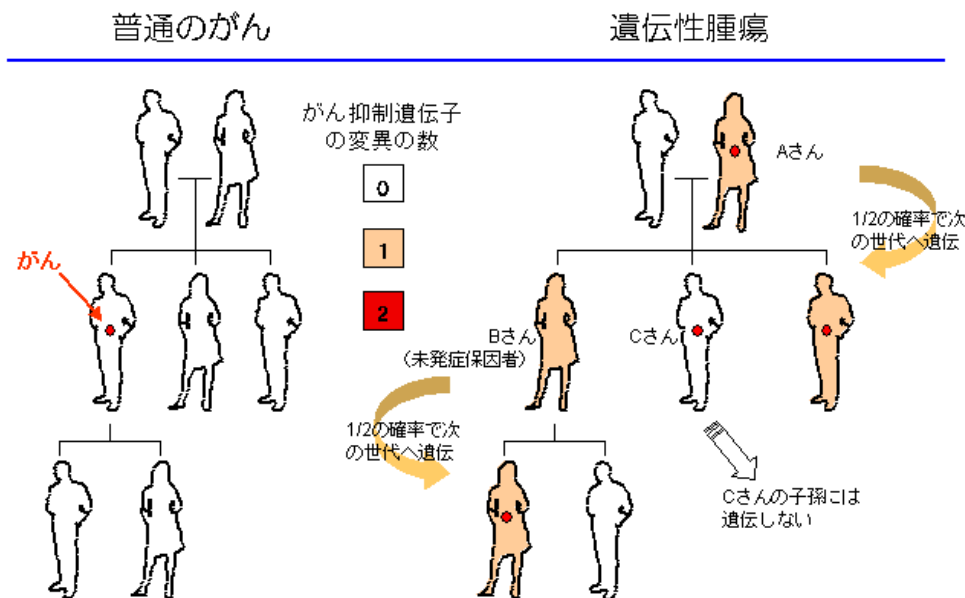
このような仕組みで発生する遺伝性腫瘍は、家系の中でどのように遺伝するのでしょうか？ 図2では、細胞あたりのがん抑制遺伝子の変異の数を色で示しています。

左側の「普通のがん」の場合、がん細胞では2つのがん抑制遺伝子とも変異を起こしています(赤)が、それ以外の体の細胞に、がん抑制遺伝子の変異はありません(白)。それに対して、右の遺伝性腫瘍の家系では、一番上のおばあさん(Aさん)の体の全身の細胞に含まれている、2個のがん抑制遺伝子の片方(1個)に、変異があります(オレンジ色)。Aさんはがんを発症していますが、そのがんの細胞では、左側の普通のがんの場合と同じく、がん抑制遺伝子は2個とも変異を起こしています(赤)。AさんとBさんは、自分が持っている変異のあるがん抑制遺伝子と、変異のないがん抑制遺伝子のどちらかを次の世代に受け渡しますから、1/2の確率で子どもたちに遺伝します。これを「常染色体優性遺伝」といいます。遺伝性腫瘍のほとんどは、この遺伝形式を示します。

変異があるがん抑制遺伝子を受け継いだか、あるいは変異がない、正常なほうを受け継いだかは、外から見てもわかりません。図で、Bさんは、Aさんから変異のあるほうのがん抑制遺伝子を受け継いでいますが、まだ、がんはできていません。このような状態を、未発症保因者といいます。

なお、大腸がんや胃がんなど、一般の人にもよく起きるがんの場合には、図のCさんのように、遺伝性腫瘍の遺伝を受け継いでいないのに、Aさんと同じく、がんができることもあります。したがって、がんのあり・なしだけでは、家系の中で、がんの遺伝を受け継いでいるかどうかは区別がつかない場合があります。

図2 遺伝の形式



転載禁止

3. 主な遺伝性腫瘍症候群

主な遺伝性腫瘍の例を表1に示しました。

表1 主な遺伝性腫瘍の例

主な腫瘍	遺伝性腫瘍の病名	その他にできやすいがんの例
大腸がん	リンチ症候群(遺伝性非ポリポーシス大腸がん; HNPCC)	子宮体がん、卵巣がん、胃がん、小腸がん、卵巣がん、腎盂(じんう)・尿管がん

	家族性大腸ポリポージス (家族性大腸腺腫症)	胃がん、十二指腸がん、デスモイド腫瘍
乳がん、卵巣がん	遺伝性乳がん・卵巣がん症候群	前立腺がん、膵臓がん
骨軟部肉腫	リー・フラウメニ症候群	乳がん、急性白血病、脳腫瘍、副腎皮質腫瘍
皮膚がん	遺伝性黒色腫	膵がん
泌尿器がん	ウィルムス腫瘍(腎芽腫)	
	遺伝性乳頭状腎細胞がん	
脳腫瘍	フォン・ヒッペル・リンドウ症候群	網膜血管腫、小脳・延髄・脊髄の血管芽細胞腫、腎・膵・肝・副腎等ののう胞・腫瘍
眼のがん	網膜芽細胞腫(もうまくがさいぼうしゅ)	骨肉腫、肉腫
内分泌系(ホルモンを作る臓器)の腫瘍	多発性内分泌腫瘍症(MEN)1型	下垂体・膵ランゲルハンス島・副甲状腺腫瘍または過形成
	多発性内分泌腫瘍症(MEN)2型	甲状腺髄様がん、副甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫

日本臨床腫瘍学会編集「新臨床腫瘍学改訂第3版(2012年12月)」(南江堂)より作成

遺伝性腫瘍では、多発がん(同じ臓器に複数回、新しくできるがん)や重複がん(異なる臓器にできるがん)がしばしば見られるので、大腸がんの治療を受けながら、婦人科で子宮がんや卵巣がんの検診も受けることを勧めています。

表1の遺伝性腫瘍のいくつかについてもう少し説明します。

1) リンチ症候群(遺伝性非ポリポージス大腸がん; hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)

リンチ症候群(発見者のLynch博士の名前より)で発生するがんは、一見、普通のがんと変わりません。しかし、次のような条件がそろう場合、リンチ症候群が疑われます。元の名前が「大腸がん」ですが、大腸以外にもがんがでやすいことにご注意ください。

1. 家系内に少なくとも3名のリンチ症候群に関連したがん(大腸がん、子宮体がん、小腸がん、尿管あるいは腎盂のがん)が認められる(日本人では胃がんも含めたほうが良いという意見もある)
2. そのうちの1名は、ほかの2名に対して第一度近親者(親、子、きょうだい)である
3. 少なくとも、2世代にわたって発症している
4. 少なくとも、1名は50歳未満で診断されている

しかし、この「診断基準」を満たしていなければリンチ症候群ではないということではありません。ご注意ください。逆に、これらの条件を満たしていれば確実にリンチ症候群であるともいえません。特に、少子化・核家族化が進む日本では、「家族歴に基づく基準」が不明確になりつつあります。若年で発生した大腸がんや、リンチ症候群関連がんが多発・重複して発生している場合などは、リンチ症候群についても疑う必要があるでしょう。原因遺伝子としては、*MSH2*や*MLH1*等の遺伝子が見つかっています。

リンチ症候群のスクリーニング(ひろいあげ)検査としては、マイクロサテライト不安定(MSI)検査という公的医療保険で行える検査があります。MSI検査の適応の例としては、以下の様な基準が提案されています。

ベセスダ基準

1. 50歳未満の大腸がん患者さん
2. 年齢に関係なく、同時または別の時期に大腸に複数のがんやリンチ症候群関連がん*1がある大腸がん患者さん
3. 60歳以前に診断され特有の組織所見*2を示す大腸がん患者さん
4. 親・きょうだいに50歳未満でリンチ症候群関連がんになった患者さんがいる大腸がん患者さん
5. 親・きょうだい・祖父母、おじ・おば、おい・めいにリンチ症候群関連がんの患者さんが2人以上いる大腸がん患者さん

*1 大腸、子宮体部、胃、卵巣、すい臓、尿管、腎盂、脳、小腸などのがん

*2 腫瘍浸潤リンパ球の存在、クローン(Crohn)様リンパ球反応、粘液性/印環がん分化様増殖像の所見

MSI検査が実施可能な遺伝性腫瘍の専門外来を開設する施設も増加してきています。

2) 家族性大腸ポリポージス(家族性大腸腺腫症)

リンチ症候群と並んで遺伝性大腸がんの代表ですが、出生約17,000人に1人、全大腸がんの1%以下であり、リンチ症候群と比べると頻度はそんなに高くありません。通常、若年から大腸全域に100個以上のポリープ(腺腫)を発見した場合、家族性大腸ポリポージスと診断されることが普通です。しかし、日本では内視鏡検査が急速に普及しているため、ポリープがたくさん見つかる症例が増えており、軽症型の家族性大腸ポリポージスかどうか、診断に迷うことも少なくありません。家族性大腸ポリポージスの場合、多発するポリープの一部は、放置するといずれはがん化すると考えられますので、予防的に大腸の全てを摘出する手術が行われます。

大腸以外にも次のような、さまざまな病変の発症がみられます。

1. 上部消化管(胃や十二指腸など)の多発性ポリープ・がん
2. デスマイド腫瘍*3
3. 甲状腺乳頭がん
4. 骨や歯の異常
5. 網膜の色素変性

*3 デスマイド腫瘍:線維(せんい)性の軟部腫瘍で、転移はしない「良性」のこぶのような腫瘍ですが、全身どこにでもできて、大きくなったり再発したりすることがあります。例えば家族性大腸ポリポージスの手術をきっかけに、お腹の中にデスマイド腫瘍ができる場合があり、内臓や血管、神経などを圧迫してさまざまな症状を出すことがあります。

原因として、APC というがん抑制遺伝子に変異が見つかっています。

3) 遺伝性乳がん・卵巣がん

遺伝性乳がん・卵巣がんは家系内に乳がん、卵巣がんなどが多発する疾患であり、BRCA1、BRCA2 という2種類の原因遺伝子が知られています。

特徴としては、次のようなものがあります。

1. 40歳未満の若い年齢において乳がんを発症する
2. 家系内に複数の乳がん、卵巣がん患者が認められる
3. 片方に乳がんを発症後、反対側の乳がんあるいは卵巣がんも発症する場合がある

このような条件を満たす乳がんは、全乳がんの5~10%程度と考えられますが、家族歴のある日本人乳がん患者の何%にBRCA1/BRCA2 遺伝子の変異が認められるのでしょうか。最近の報告を示します。

日本人を対象とする多施設共同研究では、本人が乳がんにかかっている、本人を含む第2度近親以内*4の親族に40歳未満で乳がんになった人がいる場合、両方の乳房にがんができた人や卵巣がんになった人がいる場合にはBRCA1/BRCA2 遺伝子変異の陽性率は38~46%でした(表2)。しかし、遺伝子が父方から受け継がれている場合や女性の血縁者が少ない場合などには家族歴がはっきりしないこともありますので、遺伝的リスクの正確な評価についてはがんの遺伝カウンセリングを受けられることをお勧めします。

遺伝子検査は、自費診療として一部の施設で行われていますが、十分な遺伝カウンセリングに基づいて提供されるべきものです。また、BRCA1/BRCA2遺伝子変異でも、臨床的な意義が不明(発症リスクとの関連が不明)なものもあり、日本人特有の変異がある可能性や、環境要因などの違いにより実際の発症リスクが異なる可能性も指摘されています。

(下線部を追記しました。2013年5月15日)

*4 第2度近親内とは、あなたから見た場合にきょうだい、父母から祖父母、おじ、おば、孫までの範囲の血縁者を指します。

表2 乳がん発症者の家族歴とBRCA1/BRCA2 遺伝子変異の関係

家族歴	家族歴の特徴	BRCA1/2 遺伝子の
-----	--------	--------------

			変異陽性率
第2度近親以内に 40才未満の乳がん	あり	12/26名(46.1%)	
	なし	22/96名(22.9%)	
第2度近親以内と従姉妹に 40才未満の乳がん	あり	14/29名(48.2%)	
	なし	20/93名(21.5%)	
第2度近親以内に 両側性乳がん あるいは卵巣がん	あり	23/60名(38.3%)	
	なし	11/62名(17.7%)	

Sugano K. et al. Cross-sectional analysis of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in Japanese patients suspected of hereditary breast/ovarian carcinoma. *Cancer Sci* 99:1967-1976, 2008.

これら*BRCA* 遺伝子変異が陽性の場合、男性では乳がんのほか、前立腺がんになるリスクも高いといわれています。米国では*BRCA1/BRCA2* の遺伝子検査が普及しており、変異陽性者に対しては、これらのがんの検診に加えて、薬による予防や、乳腺や卵巣・卵管の予防的切除が行われる場合もあります。

一方、わが国では、現時点で健康な(未発症の)乳房を切除することについて統一された指針はなく、乳がん発症の予防を目的とする健康な乳房の切除は保険給付の対象とはなっていません(2013年5月15日追記)。

乳がんの再発予防を目的とした卵巣切除術について、日本でも外科的内分泌療法として以前は実施されていましたが、1981年に抗エストロゲン剤であるタモキシフェンが保険承認されてからは、薬物療法が主体となっています。欧米の研究では、どちらの治療も*BRCA1/2* が関与する対側乳がん発症の予防に有用であることが報告されています。予防的卵巣卵管切除術は卵巣がんの発症を予防する効果も期待されますが、術後に腹膜がんを発症するケースもあることが報告されています。卵巣がん発症の予防について、その他に経口避妊薬の服用が有用であったとする報告もあります。未発症者に対するタモキシフェン投与あるいは予防的卵巣卵管切除術は保険給付の対象とはなっていません(2013年5月21日追記)。

4)リー・フラウメニ症候群

がん抑制遺伝子としておそらく最も有名な*TP53* 遺伝子(*p53* 遺伝子ともよびます)の変異による遺伝性腫瘍で、肉腫、副腎皮質腫瘍、脳腫瘍、白血病、乳がんなど、多くの臓器にがんが多発するほか、胃がん、大腸がん、肺がんの頻度も高いといわれています。放射線による発がん感受性も、亢進(こうしん)していると考えられています。がんの約4分の1は18歳前に発症し、変異の保因者の約半数は、30歳までにがんが発症するといわれています。

TP53 遺伝子(*p53* 遺伝子)については「[細胞ががん化する仕組み-4. がん抑制遺伝子](#)」もご参照ください。

5)網膜芽細胞腫

およそ出生児15,000~20,000人あたりに1人発症するがんで、子どもの網膜(眼球の内側の壁)にできます。約3分の1を占める両眼性症例の全てと、残り約3分の1の片眼性の症例の約10%程度が遺伝性といわれています。原因は、がん抑制遺伝子としては初めて同定された*RB1* 遺伝子の変異です。遺伝性の症例の場合、網膜芽細胞腫そのものは、ほとんどが5歳頃までに発生しますが、その後、二次がんと呼ばれる骨や筋肉の肉腫など、網膜芽細胞腫以外のがんが続いて発生することもあります。診断や治療については、網膜芽細胞腫(小児がん情報サービス)をご覧ください。早く発見し、治療を始めることで視力や眼球を温存できる可能性が高くなるため、遺伝性が疑われる場合、出生後、できるだけ早く眼底の検査を始めることが大切です。それに加えて、その家系における原因となる*RB1* 遺伝子の変異が同定できていれば、臍帯血(さいたいけつ)などの遺伝子検査で保因者かどうかわかります。

診断や治療については、「[網膜芽細胞腫](#)」もご参照ください。

6)多発性内分泌腫瘍症(MEN)1型

内分泌臓器(ホルモンを作る臓器)のうち、膵臓ランゲルハンス島や下垂体のがん、副甲状腺過形成などを伴う遺伝性腫瘍です。それぞれのホルモンが過剰に作られることによる、さまざまな検査値の異常や症状が出ますが、ホルモンを作らない症状のがんの場合もあります。原因遺伝子として、がん抑制遺伝子*MEN1* が同定されています。

7) 多発性内分泌腫瘍症(MEN)2型

複数の内分泌臓器のがんを伴う疾患のうち、甲状腺髄様がん、副甲状腺過形成、副腎髄質の褐色細胞腫などを合併する遺伝性腫瘍です。原因は、他のほとんどの遺伝性腫瘍と異なり、発がん遺伝子の働き過ぎによるがん化で、しかも、変異が遺伝子の特定の箇所に集中している(ホットスポットといいます)ことが知られており、遺伝子検査の精度(感度と特異度)が高いとされています。したがって、遺伝子検査を受けて、予防的に甲状腺の手術(全摘)を行うことも可能となってきました。

がん遺伝子については「[細胞ががん化する仕組み-3. がん遺伝子](#)」もご参照ください。

4. 遺伝相談(遺伝カウンセリング)

遺伝性腫瘍が疑われる場合、それをどのように調べるか、遺伝子検査は受けるべきか否か、検査は何のために受けるのか、検査はどのくらいの性能(発見率・正確さ)なのか、検査結果をどう解釈すればよいのか、検査の結果は誰にどのような影響を及ぼすのか。また、子どもや家族の検査はどうすべきか、いつ検査したらよいのか、手遅れにならずにがんを見つけるにはどうしたらよいのか、どんな予防法があるのかなど、多くの医学的な問題があります。

さらに加えて、家族関係、結婚、出産、就職、保険などについても難しい悩みが出てくることも少なくありません。これらの問題をきちんと整理・理解し、その上でさまざまな決定を自ら下すために、遺伝カウンセリングの専門家に相談することをお勧めします。2011年2月に公開された日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」では、遺伝カウンセリングという用語を以下のように解説しています。

「遺伝カウンセリング」

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。これには次のようなプロセスが含まれる。

1. 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
2. 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育
3. インフォームドチョイス(十分な情報を得た上での自律的選択)、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング

医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドラインについては「[日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」の概要\(日本医学会\)](#)」もご参照ください。

5. サポートグループ

遺伝性腫瘍の患者や家族の会(サポートグループ)は、医療機関からは必ずしも得られないような、たいへん貴重な情報交換や交流、相互支援の機会を提供してくれることもあります。遺伝性腫瘍に特化したサポートグループの例として次のようなものがあります。

家族性大腸ポリポーシス 「ハーモニー・ライン」
網膜芽細胞腫 「すくすく」
フォン・ヒッペル・リンドウ症候群 「ほっとChain」
多発性内分泌腫瘍症 「むくろじの会」

6. 参考

がんと遺伝子に関して、参考となるページを示します。

「[細胞ががん化する仕組み](#)」

1 関連情報

・[細胞ががん化する仕組み](#)

がんについて
相談したい時は…



がん相談支援
センターとは？

[がん相談支援センターを探す](#)