

(症 例)

## Lynch症候群が疑われた異時性重複癌の1例

竹内 薫<sup>1)</sup> 坂尾 啓<sup>1)</sup> 山口 由美<sup>2)</sup> 大畠 領<sup>3)</sup> 山根 哲実<sup>4)</sup>鳥取赤十字病院 産婦人科<sup>1)</sup>外科<sup>2)</sup>泌尿器科<sup>3)</sup>病理部<sup>4)</sup>

Key words : Lynch症候群, 重複癌, ミスマッチ修復遺伝子

## はじめに

Lynch症候群は、最も悪性腫瘍の発生頻度が高い遺伝性疾患であり、常染色体優性遺伝の形式をとることが知られている<sup>1)</sup>。比較的若い年齢で大腸癌や子宮体癌を発症することが多く、その他にも胃癌、小腸癌、肝胆道癌、卵巣癌、上部尿路癌、脳腫瘍などのLynch症候群関連腫瘍の発症頻度が一般集団より高いことが知られている<sup>2)</sup>。

今回、大腸癌の既往がある子宮体癌の症例で術後に尿管癌も発症し、Lynch症候群が疑われた1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：56歳，女性，6経妊3経産，55歳で閉経

主訴：下腹部腫瘍

既往歴：46歳 S状結腸癌 鏡視下手術施行（図1）

49歳 上行結腸癌 鏡視下手術施行（図2）

家族歴：実父 49歳 直腸癌で死亡

父方祖母 70歳代 直腸癌で死亡

父方伯母2名 50歳代 大腸癌で死亡

現病歴：

20XX年2月中旬頃より下腹部の圧迫感が出現した。次第に排便や排尿が困難となり、同年3月中旬にかかりつけの内科医院を受診した。超音波検査で卵巣腫瘍が疑われ、当科紹介となった。

身体所見および内診所見：身長164cm，体重50kg，血圧124/76mmHg。下腹部を占拠するおよそ小児頭大の可動性不良な充実性腫瘍を触知した。腫瘍によって腹部

は著明に緊満し、排尿困難を来していた。膣鏡診では膣分泌物は血性で多量であった。ダグラス窩に陥入した腫瘍によって子宮頸部は極度に拳上されており、子宮内膜細胞診や組織診は検査が困難であった。両側付属器は触知不能であった。直腸診では直腸粘膜に異常を認めなかった。

血液検査所見：血液一般検査では、WBC 7,200/ $\mu$ l, RBC 420 $\times$ 10<sup>4</sup>, Hb 7.5 g/dlで貧血を認めた。血液生

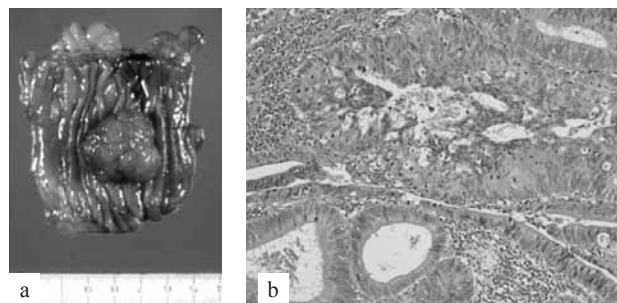


図1 S状結腸癌

a：摘出標本（腫瘍32×28mm，O+Isp）

b：病理組織所見（HE染色，×10）高分化型管状腺癌（tub1），Tis（M），P0，H0，N0，M0，pstage 0，D2，Cur A

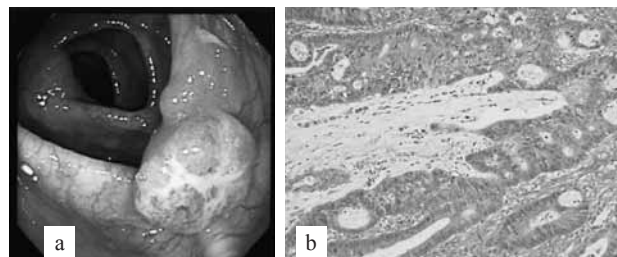


図2 上行結腸癌

a：大腸CF所見（腫瘍24×18mm，Is+IIa）

b：病理組織所見（HE染色，×10）高分化型管状腺癌，T1（SM），P0，H0，N0，M0，pstage 1，D2，Cur A

化学検査では、特記すべき異常を認めなかった。腫瘍マーカーでは、CA125が100U/mlと高値であったが、CA19-9は24U/ml、CEAは1.4ng/mlと正常範囲内であった。

子宮頸部細胞診：Other malignancy（低分化な腺癌を疑う）という結果であった。

#### 画像診断および病理組織所見：

- 1) MRI所見（図3 a, b）：骨盤腔を占拠する約17×12 cm大の子宮由来の腫瘍を認めた。子宮は後屈し、血液が貯留した子宮内腔は著明に拡大しており、内部には不整な充実性腫瘍を認め、子宮筋層は全体的に菲薄化していた。骨盤底には腹水貯留を認めた。画像診断としては進行した子宮体癌が疑われ、鑑別診断として平滑筋肉腫も考えられる所見であった。
- 2) 病理組織所見：摘出子宮の病理組織診断では、HE染色（図3 c）で低分化型腺癌と高分化型腺癌の部分が共存し、乳頭状増殖が著明であった。免疫染色では、p53（図3 d）が陽性であり、その他ER, vimentin, C-erbB-2もそれぞれ陽性であった。最終的に子宮体癌のうち漿液性乳頭状腺癌と診断された。

**術後経過：**手術は腹式単純子宮全摘術、両側付属器切除術、後腹膜リンパ節郭清術および大網切除術を施行した。術中の腹水細胞診は陽性であった。術後の手術進行期分類はpT3aN0M0でstageⅢaと診断した。術後外来化学療法として、TC療法（パクリタキセル175mg/m<sup>2</sup>+カルボプラチン AUC5）を4週間毎に6コース施行した。子宮体癌の手術後1年目のCT（図4 b）で、左尿管癌が

疑われた。鏡視下左腎尿管全摘術が施行され、左尿管中下部に20×10mmの乳頭型の病変が認められた（図4 c）。病理組織所見（図4 d）では、比較的均一な核所見を示す異型尿管上皮が線維血管性の間質を伴って乳頭状に増生し、間質浸潤を伴う浸潤性尿路上皮癌（G1>G2, pT1, INFβ, ly0, v0, Nx, M0）と診断された。本症例は大腸癌、子宮体癌、尿管癌を異時性に重複して発症しており、Lynch症候群の可能性を考えてマイクロサテライト不安定性（MSI）検査を施行したところ陽性であった。ミスマッチ修復（MMR）遺伝子の検査を勧めたが、患者本人の同意が得られず、施行できなかった。

術後、産婦人科、泌尿器科および消化器内科を中心にサーベイランスのガイドラインに則って経過観察中であり、尿管癌術後2年の時点では明らかな再発所見や新たなLynch症候群関連腫瘍の発症は認めていない。また患者本人にLynch症候群の可能性が高いことを説明し、3人の子（女性）を中心に近親者の方々には大腸癌や子宮体癌の検査を定期的に受けていただくように指導している。

#### 考 察

大腸癌では全体の約20%に何らかの遺伝的要因が関与しているといわれており、そのうち遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hereditary non-polyposis colorectal cancer：HNPCC）は大腸癌全体の2～5%を占めると推定されている<sup>3)</sup>。Lynch症候群とHNPCCとはかつてはほぼ同意義の用語として使われていたが、現在ではLynch症候群はMMR遺伝子の異常を原因とする遺伝性腫瘍症候群に

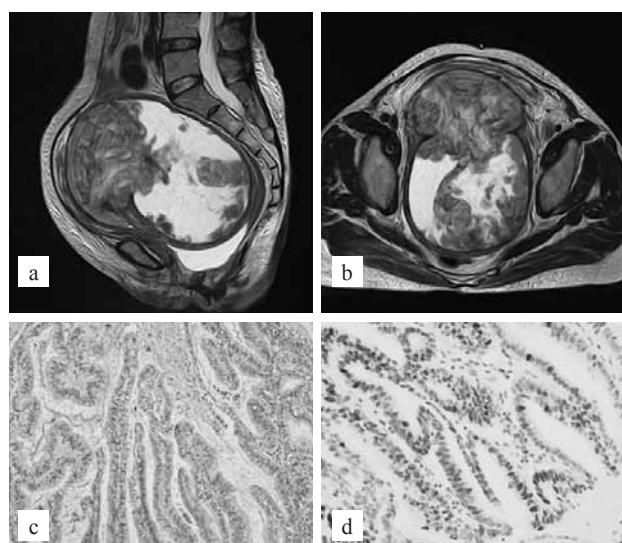


図3 子宮体癌

- a：MRI（縦断像）
- b：同（横断像）
- c：病理組織所見（HE染色，×10）
- d：病理組織所見（免疫染色，×20）

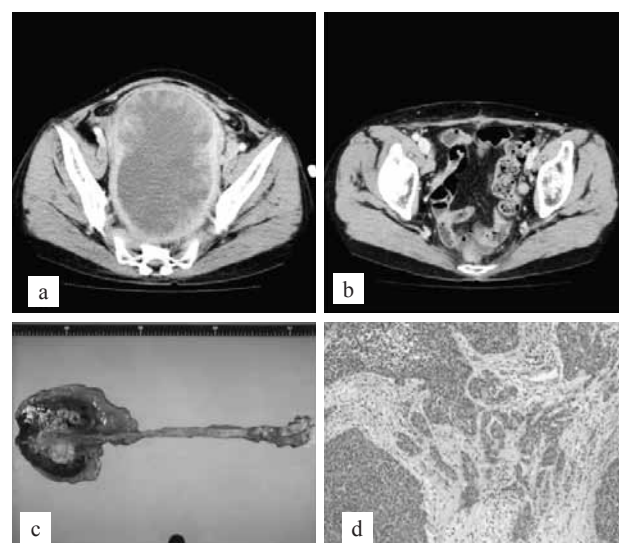


図4 左尿管癌

- a：子宮体癌手術前のCT
- b：左尿管癌手術前のCT
- c：摘出標本（左腎～左尿管）
- d：病理組織所見（HE染色，×10）

限って用いられるようになっている<sup>4)</sup>。

MMR遺伝子は腫瘍抑制遺伝子であり、DNA複製時に生じる変異の修復に関わっている。すなわちMMR遺伝子に異常があると、DNA中に存在する繰り返し配列（マイクロサテライト）での複製エラーが修復されにくくなることが知られており、この現象を利用したのがMSI検査である。

MSIはLynch症候群の腫瘍の約90%で認められ、原因遺伝子の直接の同定よりも検出が簡便であることから、Lynch症候群のスクリーニング検査として用いられている。ただし、Lynch症候群ではない散発性の大腸癌や子宮体癌でも10～30%にMSIを認めることがあるとされており、確定診断とは言えない<sup>4)</sup>。

Lynch症候群の診断は、現在「改訂アムステルダム基準」<sup>5)</sup>に基づいて行われている（表1）。しかし、同基準の条件が厳しすぎるために、実際にはLynch症候群であるにもかかわらず、条件を満たさないために見逃される可能性があることが指摘されている<sup>6)</sup>。そこで見逃し例を減らす目的で、家族歴に加えてMSI検査を取り入れた「改訂ベセスダ基準」<sup>7)</sup>も考案されている（表2）。

今回呈示した自験例では、50歳未満で大腸癌を2回発症し、次いで子宮体癌、尿管癌というLynch症候群関連腫瘍を異時性に発症していた。Lynch症候群において

は大腸癌と子宮体癌を重複発症する例が多く、その場合、多くは異時性重複癌であるという。初発癌から第2癌診断までの期間は、大腸癌初発で平均8.0年、子宮体癌初発で平均11.0年と報告されている<sup>6)</sup>。自験例では子宮体癌の診断までに、初発大腸癌から数えて10年、2回目の大腸癌から数えて7年の期間を経過していた。その間、不正性器出血などの自覚症状もなく、子宮体癌の検査は行われていなかった。本症例では家系図（図5）およびMSI検査の結果から、「改訂アムステルダム基準」と「改訂ベセスダ基準」の両方とも完全に満たしており、Lynch症候群の可能性が高いと判断された。そこでMMR遺伝子の検査を強く勧めたが、ご本人の同意が得られないために検査することができず、確定診断には至らなかった。

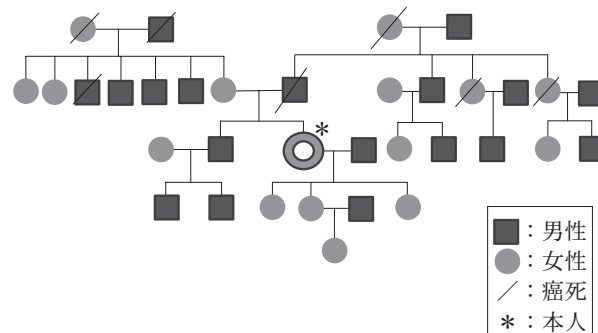


図5 自験例の家系図

表1 改訂アムステルダム基準

- 1) 家系内に少なくとも3名のHNPCCに関連した腫瘍（大腸癌、子宮内膜癌、小腸癌、尿管あるいは腎盂の癌）が認められること
- 2) そのうちの1名は他の2名に対して第1度近親者（親、子、兄弟姉妹）であること
- 3) 少なくとも2世代にわたって発症していること
- 4) 少なくとも1名は50歳未満で診断されていること
- 5) 家族性大腸腺腫症が除外されていること
- 6) 腫瘍の組織学的診断が確認されていること

表2 改訂ベセスダ基準

以下の1つでも当てはまる症例の腫瘍は、マイクロサテライト不安定性（MSI）検査をするべきである。

- 1) 50歳未満で診断された大腸がん
- 2) 年齢に関わらず、大腸がんおよびリンチ症候群関連腫瘍の同時性・異時性重複がんがある症例
- 3) 60歳未満で診断され、MSI-Hの病理所見\*を呈する大腸がん
- 4) 第1度近親者が1人以上50歳未満でリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん
- 5) 年齢に関わらず、第2度近親者以内の血縁者が2人以上リンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん

注) \*：浸潤リンパ球、クローン様リンパ球反応、粘液性/印環細胞がん様分化、あるいは髄様増殖

表3 Lynch症候群における悪性腫瘍の発生頻度

悪性腫瘍	Lynch症候群	一般集団
大腸癌	53～74%	5%
子宮体癌	28～60%	2%
胃癌	6～9%	<1%
卵巣癌	6～9%	1%
泌尿器癌	3～8%	rare
小腸癌	3～4%	<1%
中枢神経系	2～3%	<1%

（文献<sup>2)</sup>より引用）

表4 Lynch症候群のサーベイランス

部位	内容	開始時期	頻度
大腸癌	大腸内視鏡	20～25歳または家系の中で最も若い発症者の発症年齢の10歳前	1回/ 1～2年
子宮体癌	細胞診	30～35歳	1回/1年
子宮体癌・卵巣癌	経膈超音波検査	30～35歳	1回/1年
尿路系癌	細胞診	25～35歳	1回/ 1～2年

（文献<sup>8)</sup>より引用）



Lynch症候群と診断された場合の癌の生涯発症リスクは表3のとおりである<sup>2)</sup>。Lynch症候群は遺伝性疾患であるため、患者本人だけでなく家系全体を含めた長期間にわたるサーベイランスが必要となる。現在推奨されているサーベイランスのガイドラインを表4に示した<sup>8)</sup>。しかしながら、わが国の実地臨床はまだ本症候群に対する認知度が低く、臨床各科の連携等も不十分のため、サーベイランスの方法が十分確立されているとは言えない状況である<sup>9)</sup>。

サーベイランスにおける諸検査が、厳密には通常の保険診療の範疇に入らないことも問題のひとつである。さらに患者本人の心情として、自分自身が遺伝性腫瘍の原因となる遺伝子の異常を保有しており、しかもそれが常染色体優性で子孫に伝わっていくという事実を直視したくないとか家族や親族にも知られたくないという心理的要因も、本症候群のサーベイランスを不徹底にさせる要因かもしれない。しかしながらLynch症候群における癌の生涯発症リスクの高さからみて、サーベイランスの臨床的意義はきわめて重要である。Lynch症候群や遺伝性乳癌卵巣癌症候群などの遺伝性腫瘍のサーベイランスの確立のためには、腫瘍登録システムの確立、日常臨床における詳細な家族歴の聴取、各診療科および施設間での診療情報の保存や伝達、家族に対する遺伝カウンセリングなど多くの問題点が関係している。またLynch症候群の確定診断例で閉経後の女性については、子宮や卵巣の予防的摘出もひとつの選択肢として今後は考慮されるべきかもしれない。

## 結 語

- 1) 46歳でS状結腸癌、49歳で上行結腸癌の手術既往があり、56歳で子宮体癌、57歳で尿管癌を発症した異時性重複癌の1例を経験した。
- 2) 本症例は、改訂アムステルダム基準および改訂ベセスダ基準に適合し、マイクロサテライト不安定性検査が陽性であった。ミスマッチ修復遺伝子検査につ

いては、患者の同意が得られなかったので施行できなかった。したがってLynch症候群の確定診断例とは言えないが、その可能性は高いと判断された。

- 3) Lynch症候群の確定診断例においては、治療後の患者だけではなく、近親者も含めた長期間の定期的なサーベイランスによって、Lynch症候群関連腫瘍の早期発見、早期治療に努めることが重要である。

## 文 献

- 1) Lynch H. T. et al : Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet 36 : 801–818, 1999.
- 2) Weissman S.M. et al : Genetic Counseling Considerations in the Evaluation of Families for Lynch Syndrome-A review. J Genet Couns 20 : 5–19, 2010.
- 3) 富田尚裕 他：遺伝性大腸癌と婦人科腫瘍。産と婦 78 : 1089–1095, 2011.
- 4) 関根茂樹：Lynch症候群。病理と臨 29 : 698–704, 2011.
- 5) Vasen H.F. et al : New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 116 : 1453–1456, 1999.
- 6) 市川喜仁：Lynch症候群と子宮体癌。産と婦 78 : 1084–1088, 2011.
- 7) Umar A. et al : Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 96 : 261–268, 2004.
- 8) Vasen H.F. et al : Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet 44 : 353–362, 2007.
- 9) 野村秀高 他：遺伝性腫瘍のサーベイランスについて。産と婦 78 : 1102–1107, 2011.