

# 同胞3例に多発大腸癌の発生をみた cancer family syndrome の1家系

栃木県立がんセンター外科

固武健二郎 小山 靖夫 池田 正 清水 秀昭  
菱沼 正一 稲田 高男 尾澤 巖 尾形 佳郎

同胞3名が若年性に発症した多発性大腸癌症例を経験した。本家系ではさらに3名の血縁者に癌の発症が確認されており、Lynchらの提唱する cancer family syndrome (以下 CFS とする) に合致する家系であると考えられた。

本家系では祖父が直腸癌、母親が悪性リンパ腫、多発大腸癌、子宮内膜癌、その妹が子宮癌に罹患してそれぞれ癌死している。第3世代では、現在までに長女に多発大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、長男と次女に多発大腸癌が確認され、この3名に大腸癌14病変、子宮内膜癌と卵巣癌が各1病変認められている。

CFSの本邦報告例18家系について検討した。74名の多発癌患者の男女比は1:0.9、発症年齢は40歳代が最多で、右側結腸癌の頻度が比較的高かった。多発大腸癌は28%(21/74)、重複癌は19%(14/74)にみられた。他臓器癌では、診断基準に含まれている子宮内膜癌を除けば、胃癌の合併頻度が高かった。

**Key words:** cancer family syndrome, hereditary colorectal cancer

## はじめに

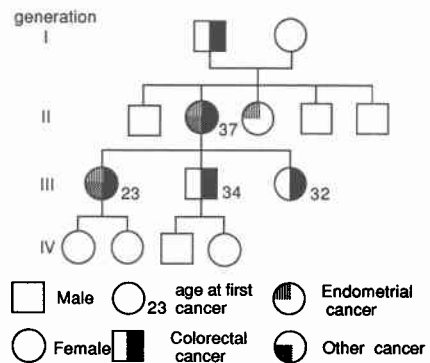
遺伝性要因が発癌に強く関与する大腸癌としては家族性大腸ポリポースを典型例とする腺腫症を伴う大腸癌家系がよく知られているが、腺腫症を伴わない大腸癌のなかにも家族集積性の顕著な家系が認められている。

最近、われわれは同胞3名が相次いで若年性に発症した多発性大腸癌例を経験した。この家系ではさらに3名の血縁者に癌発症が確認されており、Lynchらの提唱した cancer family syndrome (CFS) の概念<sup>1)</sup>に合致する家系であると考えられたので、本邦報告例の文献的集計を加えて報告する。

## 症 例

この家系において、現在までに確認されている癌患者は6名であり、家系図を Fig. 1 に示した。第I世代では祖父が直腸癌、第II世代では母親が悪性リンパ腫、異時性多発性大腸癌、子宮内膜癌、その妹(叔母)が子宮癌に罹患し、それぞれすでに癌死している。われわれが診療にあたった第III世代では、長女(第1子)、長男(第2子)、次女(第3子)の同胞3人に大腸癌14

Fig. 1 Pedigree of the family, showing six cancer patients within four generation.



病変、子宮内膜癌、卵巣癌が各1病変認められている。本家系については牛尾ら<sup>2)</sup>による報告があるが、本稿では第III世代の3例に対する治療経過を追加報告する。

症例1: 1946年生まれ、長女。

1970年(23歳時)にS状結腸癌のためS状結腸切除、1974年(27歳時)下行結腸癌で左半結腸切除術を国立がんセンターで施行され、1986年からは当センターにおいて追跡していた。1987年の定期検査で下部直腸にIIa型病変と散在性の大腸ポリープを確認し、同年12

<1990年11月19日受理> 別刷請求先: 固武健二郎  
〒320 宇都宮市陽南4-9-13 栃木県立がんセンター外科

月(41歳時)直腸切除術を施行した(Fig. 2)。組織学的には腺腫内癌(m癌)であった。また、左卵巣に嚢胞性病変が認められ、術中病理検査にて卵巣癌の診断を得たので、子宮全摘および付属器切除術を併施した。摘出標本の検索から子宮にも上皮内癌が確認され、子宮癌・卵巣癌ともに内膜癌であった。その後も当センターにて追跡中であるが、1989年盲腸の小隆起性病変より行った生検で癌を確認しており、切除術を予定している。

症例2:1948年生まれ、長男。

1983年(34歳時)直腸癌のため直腸切除術、1985年(37歳時)、横行結腸癌で横行結腸部分切除術を国立が

んセンターで施行された。1988年に当センターを受診、横行結腸に小型の2型進行癌、下行結腸にIIC型病変を2病変確認した。informed consentのもとに、本人の意とも配慮して術式を選択し、1989年大腸全摘術、回腸肛門吻合術を施行した。切除標本では上述の3病変のほかに上行結腸にも径3mm大のIIB病変が見い出された(Fig. 3)。なお、残存大腸には12個の腺腫が随伴していた。

症例3:1951年生まれ、次女。

1982年(32歳時)直腸癌で直腸切除術、1985年(34歳時)横行結腸癌で横行結腸切除術を都立広尾病院で施行され、腺腫に対して数回のポリペクトミーを受けた。1989年に当センターを受診、結腸直腸吻合部の直上の結腸および盲腸にIIC型病変の2病変と散在性のポリープを認め、1989年回盲部切除と下行結腸切除を

Fig. 2 Case 1. Gross findings of the rectum. A IIA-type lesion with aggregated coarse nodules was observed, and it was diagnosed as cancer in adenoma histologically.



Fig. 3 Case 2. Microscopic findings of a IIB-type minute lesion on the ascending colon, showing cancer growth limited in the submucosal layer. (H.E. ×30)



Fig. 4 Case 3. Fixed specimen of ileocaecal resection. A slightly depressed IIC-type lesion, 7×9mm in size (arrow), was observed with two ulcer scars and a few adenomas.



Table 1 List of the presented three cases.

	year of operation	site of cancer	operation	depth of		histological
				invasion	lymph node metastasis	
Case 1	1970	S	sigmoidectomy	pm	n(-)	well
	1974	D	left hemicolectomy	pm	n(+)	muc
	1987	R	low anterior resection	m	n(-)	well
		Ut	total hysterectomy	ca in situ		*
		Ov	adnexectomy			
Case 2	1991	C	total colectomy		?	well
	1983	R	abdominosacral resection	sm	n(-)	well
	1985	T	partial colectomy	sm	n(-)	mod
	1989	A		sm	n(-)	mod
		T	total colectomy	pm	n(-)	mod
Case 3		D		sm	n(-)	mod
		D		m	n(-)	mod
	1982	R	pull through	sm	n(-)	mod
	1985	T	transverse colectomy	ss	n(-)	well
	1989	C	ileocolic resection	m	n(-)	mod
	S	partial colectomy	sm	n(+)	mod	

Ut: uterus, Ov: ovary, \*endometrial cancer

施行した (Fig. 4).

以上3例の手術内容と組織学的所見の概要を表にまとめて示した (Table 1).

本邦報告例の集計

腺腫症を伴わない大腸癌多発家系の本邦における報告のうち、われわれが文献検索を行い渉猟しえたのは1969年亀谷ら<sup>9)</sup>の報告以来、24家系であり、このうち、CFSまたはその疑診家系として記載されている18家系について検討した<sup>4)~14)</sup>.

18家系内に発生した癌患者総数は101名で、その内訳は、単発性大腸癌46名、多発性大腸癌14名、大腸癌と他臓器癌の重複14名 (単発大腸癌7名、多発大腸癌7名)、大腸癌以外の癌27名であった (Table 2).

性別と年齢

重複癌例を含む大腸癌患者74名の男女比は1:0.9(男性35名、女性32名、不明7名)で、性差はなかった。

大腸癌の診断時年齢が記載されていた50名の平均年齢は43歳で、40歳代がピークであり、ついで30歳代、50歳代の順であった。一般の大腸癌の最多年代である60歳代は8%のみであった (Fig. 5).

大腸癌の発生部位

癌の発生部位の記載の明らかな48例では、盲腸 (回盲部を含む) 10病変、上行結腸14病変、横行結腸11病変、下行結腸8病変、S状結腸12病変、直腸18病変で

Table 2 Number of colorectal and multiple cancers patients in the CFS families.

No.	colorectal cancer		multiple primary cancer with CRC*	non-colorectal cancer	total
	solitary	multiple			
No.	46	14	14	27	101

CRC\*: colorectal cancer

Fig. 5 Sex and age group distribution of the members of the 18 CFS families in Japan.

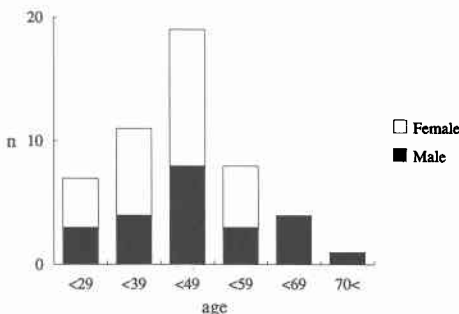


Table 3 Site of colorectal cancer.

site of cancer	No. of lesions	percentages
caecum	10	14
ascending colon	14	19
transverse colon	11	15
descending colon	8	11
sigmoid colon	12	16
rectum	18	25
total	73	100

Table 4 Site of non-colorectal cancer.

Site of cancer	No. with CRC*	No. without CRC*	total	percentages
endometrium	6	8	14	30
stomach	4	6	10	21
liver&biliary tree	3	3	6	13
uterus**	6	6	6	13
breast	2	2	2	
uterus: cervix	1	1	1	2
duodenum	1	1	1	2
uterer	1	1	1	2
urinary bladder	1	1	2	4
ovary	1	1	2	4
lymphoma	1	1	1	2
lung	1	1	1	2
total	18	29	47	100

CRC\*: colorectal cancer  
uterus\*\*: unknown histology

あった (Table 3). 発生部位が不詳の26例は、単発例21例、多発例5例であった。

重複癌

大腸癌と他臓器癌の重複は14名に認められた。大腸を含む重複癌の臓器数は、11名が2臓器、2名が3臓器、1名が4臓器であった。その内訳は、子宮内膜癌6例(33%)、胃癌4例(22%)、胆道系癌3例(17%)、十二指腸癌・尿管癌・膀胱癌・卵巣癌・悪性リンパ腫が各1例(6%)であった (Table 4).

他臓器癌患者

大腸癌以外の癌患者数は27名(29臓器)で、子宮内膜癌8例(28%)、子宮癌(組織不明)6例(21%)、胃癌6例(21%)、肝癌3例(10%)、乳癌2例(7%)、子宮頸癌・肺癌・膀胱癌・卵巣癌が各1(3%)であった (Table 4).

### 考 察

遺伝性素因がその発生に濃密に関与すると考えられる大腸癌には、大腸腺腫症と呼ばれる特徴的な形質を備えた症候群があるが、それとは別に腺腫症を伴わない大腸癌を中心とする癌が多発する家系を遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) として包括的に呼称している。しかし、本症は腺腫症のような診断根拠となりうる特異的所見を欠くために診断の確定が困難なこともあり、散発的な症例の集積にとどまり、疾患概念や分類も統一的な見解をうるに至っていないのが現状であ

る。

HNPCCに関する最初の記載は1913年 Warthin の報告した癌多発家系 (family G) にさかのぼることができる<sup>15)</sup>。その調査研究を継承した Lynch らは、大規模な系統的家系調査からえられた成績を分析し、①大腸癌の若年性発症、②近位大腸における好発性、③子宮内膜癌を含む多発癌頻度の高さ、④非遺伝性の大腸癌より良好な予後、などの臨床的特徴をもつことを明らかにし、さらに統計的解析から優性遺伝形成を証明した<sup>11)</sup>。また、彼らはこれらの知見のなかでも女性における子宮内膜癌の高い発生頻度に注目して、HNPCCを2型に亜分類した。すなわち、子宮内膜癌を含む腺癌の多発家系を cancer family syndrome (CFS, Lynch syndrome II)、専ら大腸癌の好発する家系を hereditary site-specific colonic cancer (HSSCC: Lynch syndrome I) とした<sup>16)</sup>。

自験例では、3世代10名の血縁者のなかで6名に癌発生がみられたこと、20~30歳代という若年期に癌発症をみた例が多いこと、多発大腸癌が4名、うち重複癌が2名に認められたこと、大腸癌では右側結腸に発生したものが比較的多いこと、2名の子宮内膜癌が発生したこと、HNPCCのなかでも上述のCFSの概念に合致する典型的な家系であると考えられた。

そこで、本邦におけるCFSの臨床的特徴を明らかにする目的で、われわれが文献的に集計しえた18家系の癌患者について検討した。

癌患者101名のうち重複癌例を含む大腸癌症例は74名であった。これら大腸癌症例には性差がなく、本疾患の遺伝形式が常染色体上に存在するという疫学的見解に相応する結果であった。癌発症平均年齢は43歳、年代別には40歳代にピークがあり、一般の大腸癌よりも約20年は発症年齢の若年化が明らかであった。

大腸癌の発生部位は、一般の大腸癌に認められるような分布差が明瞭でなく、全大腸に比較的均等な分布が示され、横行結腸を含めた右側結腸の癌が約半数を占めた。他方、半数は左結腸に発生しているわけで、右側結腸優位を偏重すると診断を誤ることになる。

多発大腸癌の頻度は28% (21/74例)、重複癌は19% (14/74)であり、全国大腸癌登録報告<sup>17)</sup>による一般大腸癌症例におけるそれぞれの頻度5.5% (同時性4.7%、異時性0.8%)、4.7% (同時性2.0%、異時性2.7%)に比べて、いずれも有意に高率であった。大腸癌と重複する癌の発生臓器別には、診断基準に含まれる子宮内膜癌を除けば胃癌の合併頻度が高く、また他臓器癌症

例のなかでも胃癌の発生頻度が同様に高いことは本邦症例の特徴と思われ銘記すべき事項であると考えられた。

治療に関しては、本症の診断が得られれば大腸癌の発生部位にかかわらず大腸全摘術を行うこと、また子宮内膜癌に対しては予防的な子宮全摘術を推奨する意見がある<sup>18)19)</sup>。しかしながら、本症を prospective に確定することは必ずしも容易ではなく、本邦報告例を見るかぎり予防的に大腸全摘術を採用した症例はほとんどないようである。今後、本症が広く認識されるようになれば、自験例のように若年期に早期癌あるいは微小癌として発見される症例が増加することが予想されるが、このような例に対しては本術式の quality of life に及ぼす影響を勘案しつつ、個々の症例において癌の進行程度や精神的・社会的状況などを十分に考慮して本術式の適応を検討すべきであろう。自験例のうちでは、症例2に対して本術式と疾患に関する informed consent のもとに大腸全摘術を施行した結果、切除標本から微小な早期癌の併存が発見された。

今後、非担癌血縁者ことに次世代の若年者に対する定期的かつ厳重な癌検査が必要であるとともに、生物学的マーカーを用いた診断法の開発が課題である。本報告例については、癌遺伝子、大腸粘膜の粘液組成に関する検討を予定している。

#### 文 献

- 1) Lynch HT, Lynch PM, Albano WA et al: The cancer syndrome: A status report. *Dis Colon Rectum* 24: 311-322, 1981
- 2) 牛尾恭輔, 小山靖夫: 遺伝性消化管ポリープ症および類縁疾患における病変の多様性. *代謝* 20: 167-180, 1983
- 3) 亀谷 忍, 安瀬正紀, 赤坂忠義ほか: 結腸癌4例の発生を見た1家系について. *日消病会誌* 66: 1371, 1969
- 4) 野水 整, 渡辺岩雄, 遠藤辰一郎: 家族性大腸癌の1家系および本邦報告例の統計的観察. *日消外会誌* 14: 1499-1503, 1981
- 5) 佐々木明, 小長英二, 榎本正満ほか: Cancer Family Syndrome の1家系. *癌の臨* 30: 1849-1853, 1984
- 6) 幸田圭史, 高橋一昭, 更科広実ほか: Cancer Family Syndrome を疑わせた異時性三重複癌の1例. *日臨外医会誌* 46: 1466-1470, 1985
- 7) 五十嵐潔, 島 仁, 千葉満郎ほか: Cancer Family Syndrome の1家系. *Gastroenterol Endosc* 28: 632-641, 1986
- 8) 越知敬善, 浅井俊夫, 岡村正造ほか: Cancer Fam-

- ily Syndrome の 1 例を含む若年者大腸癌の臨床病理学的検討。癌の臨 33 : 386—391, 1987
- 9) Tokunaga A, Onda M, Shimizu Y et al : Non-simultaneous primary cancers in five different organs in a case of cancer family syndrome. Jpn J Cancer Res 78 : 242—250, 1987
- 10) 松山敏哉, 川堀勝史, 松村 隆ほか : Cancer family syndrome の 2 症例。日臨外医学会誌 48 : 1504, 1987
- 11) 河村 攻, 針金三弥, 大原裕康ほか : 同時性大腸 4 多発癌にて発症した Cancer Family Syndrome とと思われる 1 例。癌の臨 34 : 932—937, 1988
- 12) 石橋 学, 平尾良親, 中村泰行ほか : Cancer family syndrome と考えられた 1 家系。日消病会誌 85 : 150, 1988
- 13) 花ヶ崎和夫, 福田 淳, 安野憲一ほか : Cancer Family Syndrome とと思われる妊娠合併結腸癌の 1 例。日本大腸肛門病会誌 41 : 559, 1988
- 14) 村上信三, 春間 賢, 木村 学ほか : Cancer family syndrome の 1 例。広島医 41 : 1886—1889, 1988
- 15) Warthin AS : Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895—1913. Arch Intern Med 12 : 546—555, 1913
- 16) Lynch HT, Kimberling W, Albano WA et al : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and II). Cancer 56 : 934—938, 1985
- 17) 大腸癌研究会編 : 全国大腸癌登録調査報告。第 5 号, 1990
- 18) Boland CR : Familial colonic cancer syndromes. Western J Med 139 : 351—359, 1983
- 19) Lynch HT, Harris RE, Lynch PM et al : The surgeon, genetics and cancer control : The cancer family syndrome. Ann Surg 185 : 435—440, 1977

### Cancer Family Syndrome —Case Report of Three Siblings with Multiple Colorectal Cancer—

Kenjiro Kotake, Yasuo Koyama, Tadashi Ikeda, Hideaki Shimizu, Shoichi Hishinuma,  
Takao Inada, Iwao Ozawa and Yoshiro Ogata  
Department of Surgery, Tochigi Cancer Center

The case of three young siblings with multiple colorectal carcinomas and multiple primary cancer sites are reported. Additionally, three other relatives were found with cancer in their history, and the family was thought to have cancer family syndrome, as proposed by Lynch et al. Their grandfather was known to have a rectal carcinoma. And their mother had malignant lymphoma, multiple colon cancer and uterine cancer, and died of malignancy. Also her sister had died of uterine cancer. Among three siblings in the third generation, a total 14 lesions of colorectal carcinomas, a uterine carcinoma and an ovarian carcinoma were already identified up to the present. We reviewed eighteen cancer family syndrome (CFS) families reported in Japan. The analysis showed that 74 patients of them had colorectal cancer. Among the patients with colorectal cancer, the ratio of men to women was 1:0.9, and the onset of cancer was most frequent in the fourth decade of life. Proximal colon cancer in these patients occurred more frequently than in patients in the general population. Twenty-one of the 74 patients (28%) had multiple colorectal carcinomas, and 21 of the 74 patients (19%) had multiple primary cancer. Aside from endometrial cancer, which is one of the diagnostic criteria for CFS, gastric cancer was found most frequently in non-colorectal cancer patients.

**Reprint requests:** Kenjiro Kotake Department of Surgery, Tochigi Cancer Center  
4-9-13 Younan, Utsunomiya, 321 JAPAN