

## 癌家族歴陽性大腸癌の臨床的特徴

福島県立医科大学外科学第2講座

渡辺 文明 野水 整 安藤 善郎  
吉田 典行 土屋 敦雄 阿部 力哉

教室における大腸癌手術症例224例のうち、大腸癌家族歴陽性例は14例、6.7%、他癌家族歴陽性例は35例、35%で、癌家族歴陰性例は174例、77.7%であった。診断時年齢は大腸癌家族歴陽性群が平均53.6歳と他の2群に比べ若年性であり、発生部位についても結腸の割合が高かった。異時性多発癌を含む重複癌の頻度は大腸癌家族歴陽性群で7.1%と他の2群より高い傾向にあった。

これらの結果から大腸癌家族歴陽性例は、家族性大腸癌と類似の臨床的特徴を持っているように思われた。5年生存率も大腸癌家族歴陽性群で70.5%と良好であり、家族歴は癌の早期発見、早期治療のための有用なマーカーの一つである。

**Key words:** family history, hereditary non polyposis colorectal cancer

### 緒 言

大腸癌の発癌には、環境要因とともに遺伝的要因の関与が考えられる<sup>1)</sup>。特に癌が家族内に集積してみられる場合には、遺伝的な関与が大きいと思われる。著者らは遺伝的要因の一端を家族歴という面からとらえ、癌家族歴陽性大腸癌の臨床的特徴を検討した。

### 研究対象および方法

対象は当教室で1971~1987年の間に大腸癌手術を施行した症例224例で、入院時における癌家族歴を調査した。第1度近親者(親, 子, 同胞), および第2度近親者(祖父, 祖母, おじ, おば, おい, めい, いとこ)に大腸癌が認められたものを大腸癌家族歴陽性大腸癌とし、大腸癌以外の癌が認められたものを他癌家族歴陽性大腸癌、それ以外を癌家族歴陰性大腸癌とし、これら3群の診断時の年齢, 発生部位, 進行程度<sup>2)</sup>, 組織型<sup>2)</sup>, ポリプ併存, 重複癌の頻度, 生存率, および家族背景を検討した。統計学的検討は $\chi^2$ 検定を行った。予後調査は1989年12月31日現在とし、累積法にて生存率を算出した。

### 成 績

大腸癌家族歴陽性群は14例(15病変で1例は異時性多発癌)で全体の6.7%、他癌家族歴陽性群は35例、15.6%であり、癌家族歴陰性群は174例、77.7%であった。

診断時の患者の年齢は大腸癌家族歴陽性群で平均53.6歳、他癌家族歴陽性群で平均63.6歳、癌家族歴陰性群で平均61.2歳であり、大腸癌家族歴陽性群は他2群より有意に( $p < 0.05$ )若年の傾向がみられた。特に大腸癌家族歴陽性群では、49歳以下の占める割合が他の2群に比べて大きかった(Fig. 1)。性差については、大腸癌家族歴陽性群、他癌家族歴陽性群、癌家族歴陰性群で男女比はそれぞれ1.0, 1.1, 1.3であった。

発生部位別にみると、大腸癌家族歴陽性群は結腸癌の占める割合が6.0%と他の2群より大きいが、統計学的有意差を認めず、結腸での好発部位もみられなかった(Fig. 2)。

組織学的進行程度をみると、stage Iの占める割合は大腸癌家族歴陽性群で53.3%、他癌家族歴陽性群で29.4%、癌家族歴陰性群で23.1%と大腸癌家族歴陽性群では2群に比べて有意に( $p < 0.01$ )高率であった(Fig. 3)。

Fig. 1 Age distribution of onset of colorectal cancer

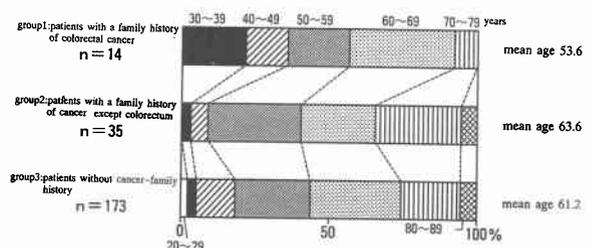


Fig. 2 Location of colorectal cancer

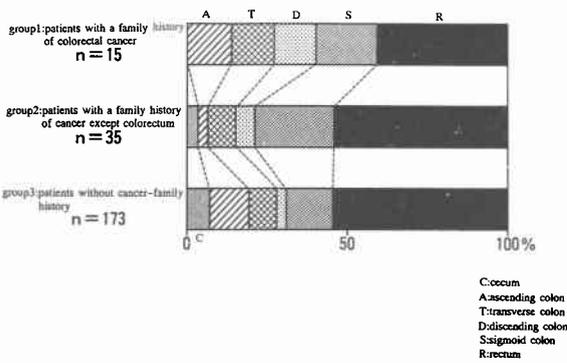


Fig. 3 Histological stage of colorectal cancer

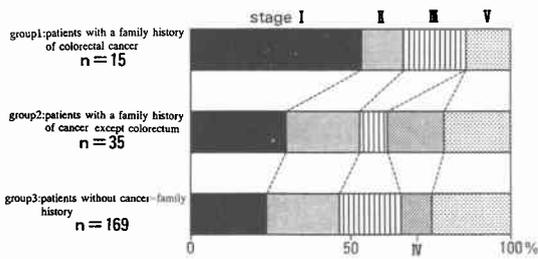
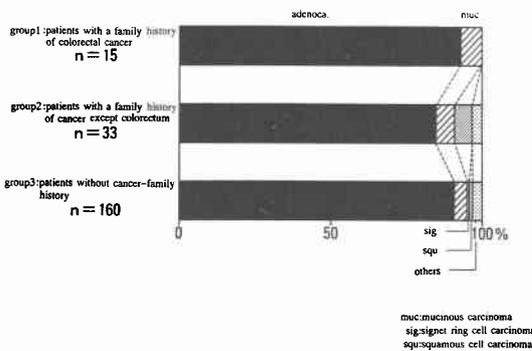


Fig. 4 Pathological findings of colorectal cancer



組織型は3群とも大部分を腺癌が占め、若年発症に頻度が高いといわれる粘液癌、印環細胞癌についても、いずれにも特徴はみられない (Fig. 4).

ポリープ併存の頻度についてみると、大腸癌家族歴陽性群では50.0%で他の2群より高率であるが、そのうち1例のみが家族性大腸ポリポーシスで、他の6例は家族性大腸ポリポーシスとは区別されるものであった (Fig. 5).

重複癌の頻度は大腸癌家族歴陽性群で7.1%, 他癌家族歴陽性群で8.6%, 癌家族歴陰性群で2.3%と癌家族

Fig. 5 Frequency with polyps

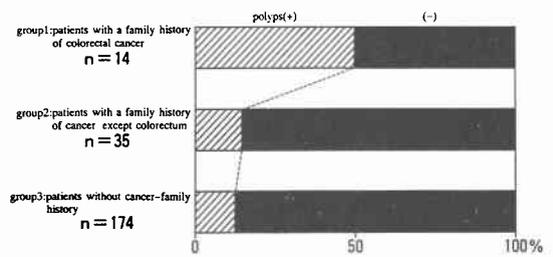


Fig. 6 Frequency of the double cancer

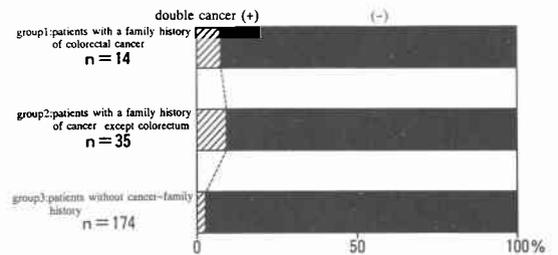
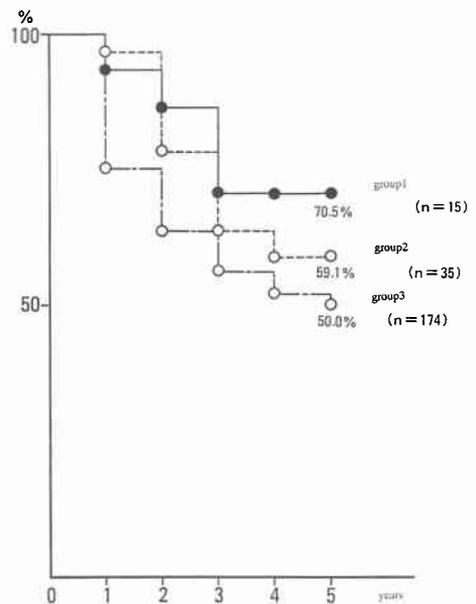


Fig. 7 5-year survival rate of the three groups



陽性の2群で頻度が高い傾向にあった (Fig. 6).

Kaplan Meier 法による5年累積生存率を比較してみると、大腸癌家族歴陽性群で70.5%, 他癌家族歴陽性群で59.1%, 癌家族歴陰性群で50.0%と大腸癌家族歴陽性群が最も予後良好であった (Fig. 7).

これら大腸癌家族歴陽性大腸癌症例の家族背景を

Table 1 Occurrence of the colorectal cancer in family

case n=14	relatives	the first degree relatives				the second degree relatives		
		father	mother	brothers	child	grandfather	grandmother	others
1	30y.F.colonca		colon				rectum	stomach(2) r alynx(1)
2	33y.F.colonca.	stomach					colon	
3	38y.M.colonca.			colon(1)				
4	46y.F.rectalca.	rectum		rectum(3)				
5	47y.F.rectalca. colonca. uterineca.	colon		colon(4)				
6	52y.M.colonca.	stomach	uterus	rectum(1)				
7	53y.M.colonca.							colon(1)
8	55y.M.rectalca.			colon(1)				
9	60y.M.rectalca.			rectum(1)				rectum(3) stomach(1)
10	62y.M.rectalca.		rectum					
11	65y.F.colonca.			colon(1)				
12	67y.F.rectalca.			colon(1)				
13	69y.F.rectalca.	rectum	stomach					
14	74y.M.colonca.			colon(1)				

(:)number

Table 1 に示した、第1度近親者に大腸癌家族歴を認めた症例は14例中12例であった。また父親には胃癌2例、大腸癌3例、母親には胃癌1例、大腸癌2例、子宮体癌1例、同胞には大腸癌14例が認められた。

### 考 察

大腸癌を遺伝的な面からみると Table 2 のように分類される。遺伝的要因の強いものは、ポリポージスを伴うものと、伴わないものがある。ポリポージス症候群には、大腸腺腫症、Peutz-Jeghers 症候群、若年性ポリポージスがあり、特に大腸腺腫症においては癌化率が高率である<sup>3)</sup>。一方、これらポリポージスの癌化する polypotic type とは異なり、solitary cancer が家系内に集積する大腸癌は、家族性大腸癌と呼ばれる<sup>4)-6)</sup>。また Lynch は家族性大腸癌に対し、hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) という名称を用い<sup>7)</sup>、hereditary site-specific colon cancer である Lynch syndrome I と、cancer family syndrome<sup>1)</sup> である Lynch syndrome II に分けている。HNPCC の“nonpolyposis”の意味は、家族性大腸腺腫症にみられる典型的なカーペット状のポリポージスではないということで、ポリープの併存を否定する意味ではない。家族性大腸癌においては、ポリープは前癌病変として重要であり<sup>8)</sup>、併存ポリープの頻度は14~19%と報告されている<sup>9)-11)</sup>。現在 HNPCC は Table 3 のように定

Table 2 Hereditary colorectal cancer

- 1 Polyposis Syndrome
  - 1) Adenomatous polyposis coli
  - 2) Peutz-Jeghers syndrome
  - 3) Juvenile polyposis coli
- 2 Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)
  - 1) Site specific familial colorectal cancer (Lynch syndrome I)
  - 2) Cancer family syndrome (Lynch syndrome II)
  - 3) Hereditary solitary adenoma of the colon

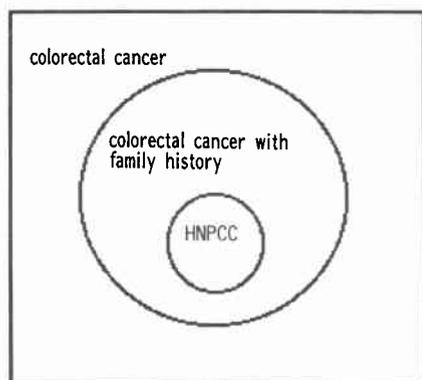
Table 3 Criteria for HNPCC

- A: A case with 3 or more colorectal cancers within the first degree relatives.  
 B: A case with 2 or more colorectal cancers within the first degree relatives and with any of the followings:  
 a) Age at onset of colorectal cancers is younger than 50 years old.  
 b) Right colon involvement.  
 c) Synchronous or metachronous multiple colorectal cancers.  
 d) Association with extracolorectal malignancies.  
 (Familial polyposis coli be excluded.)

義されている。すなわち第1度近親者に発端者を含める3人以上の大腸癌を認めるものか、第1度近親者に発端者を含め2人以上大腸癌を認め、なおかつ50歳未満の発症、右側性、大腸多発癌、他臓器重複癌のうちいずれかを認めるものである。そして家族性大腸癌と遺伝性非ポリポージス大腸癌は現在では同義として扱ってよい。一般の大腸癌と、家族性大腸癌、家族歴陽性大腸癌をベン図で表すと Fig. 6 のようになる。

家族性大腸癌の臨床的特徴は、若年性の発症で、近位側結腸に好発し、また重複癌の頻度が高いとされて

Fig. 8 Criteria for colorectal cancer



おり<sup>13)~7)</sup>, 遺伝学的には常染色体優性遺伝によるものと推察されている<sup>12)</sup>。

大腸癌家族歴陽性大腸癌は、家族性大腸癌そのものではなく、ある程度の異質性を含んではいる。それは近親者に偶然に遺伝性関与なしに発生する大腸癌も含まれているためである。今回、家族歴は遺伝要因の一面を表現するものと考え検討した。診断時年齢の比較では他の2群に比べ若年性で、とくに40歳までの患者の占める割合が大きかった。発生部位については、家族性大腸癌ほど近位側結腸の優位性は現れなかったが、結腸の占める割合が3群中最も高かった。また、重複癌の頻度が7.1%と癌家族歴陰性群に比べ高率であったが、他癌家族歴陽性群でも8.6%と高率であったのは、高齢であることと、癌多発家系にみられた大腸癌などが含まれていることによると思われる。以上のように、大腸癌家族歴陽性大腸癌でも、家族性大腸癌に類似した臨床的特徴が認められた。進行程度はstage Iが多いが、その理由は、家族歴を契機とした早期受診、早期発見によるところが大きい。したがって治癒切除率も高く、生存率の向上に寄与していると考えられる。このことは、大腸癌のほか、乳癌でも報告されている<sup>13)14)</sup>。大腸癌家族歴陽性大腸癌では、ポリプの併存が高率であった。このポリプはポリポシスとは全く異質なものであるが、やはりその発癌にポリプが深く関与しているものと思われる。家族歴における特徴としては、著者らの検討した症例では、同胞における大腸癌の集積が著明であったことである。特に症例4と5によく現れている。

さて、大腸癌家族歴陽性大腸癌や、家族性大腸癌においては、臨床的特徴の解析に、発癌におけるヒット理論の導入などで遺伝的要因の関与は明らかであ

る<sup>4)</sup>。一方、oncogeneについてみると、大腸癌において、その活性化が悪性化に先行するras遺伝子、大腸上皮細胞において増殖に関与するc-myc遺伝子、あるいは細胞分化維持に関与するc-fos遺伝子などの研究もかなり進んできているが、これらに及ぼす環境要因、すなわち家族という食生活を含む環境の類似が、癌の家族集積をきたす要因の一つであることも否定できない。

大腸癌家族歴陽性大腸癌、あるいは家族性大腸癌におけるbiologicalな面からの研究に今後期待がもたれるが、現在のところ決定的なマーカーはない。Lynchは家族歴こそが最も有用なマーカーであると力説している。そしてやはり臨床的には、早期発見、早期治療、すなわち予後の向上に家族歴が重要な役割を果たすことは強調すべきことである。家族歴陽性例では、家系構成員に対する積極的なスクリーニングが必要であり、大腸内視鏡検査を行う必要があると思われる。

#### 文 献

- 1) Lynch HT, Lynch PM: The cancer family syndrome. A pragmatic basis for syndrome identification. *Dis Colon Rectum* 22: 106—110, 1979
- 2) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱規程(改訂第4版)。金原出版、東京、1985
- 3) 宇都宮讓二: 家族性消化管ポリポシスに関する研究。日医師会誌 78: 131—142, 1977
- 4) 宇都宮讓二, 岩間毅夫, 松村寿郎ほか: 非ポリポシス家族性大腸癌(Non-polyposis Familial Large Bowel Cancer)の研究。外科 43: 881—889, 1981
- 5) 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
- 6) 野水 整, 渡辺岩雄: 癌の家族内集積に関する考察。癌の臨 32: 485—492, 1986
- 7) Lynch HT, Kimberling W, Albano WA et al: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Cancer* 56: 934—938, 1985
- 8) Love RR: Adenomas are precursor lesions for malignant growth in non-polyposis hereditary carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 162: 8—12, 1986
- 9) Love RR, Morrissery JF: Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Arch Int Med* 144: 209—211, 1984
- 10) Mecklin JP, Jarvien JH: Clinical features of

- colorectal carcinomja in the cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 29 : 160—164, 1986
- 11) Mecklin JP, Sipponen P, Jarviner JH: Histopatology of colorectal carcinomas and adeomas in the cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 29 : 849—853, 1986
- 12) 野水 整, 鈴木眞一, 関川浩司ほか: 癌と遺伝—癌多発家系における遺伝学的考察—. *福島医誌* 36 : 215—222, 1986
- 13) Albano WA, Recarbaren JA, Lynch AT et al: National history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer* 50 : 360—363, 1982
- 14) 野水 整, 土屋敦雄, 阿部力哉: 癌家族歴陽性乳癌の臨床的検討. *乳癌の臨* 2 : 435—439, 1987
- 15) 野水 整, 土屋敦雄, 渡辺文明ほか: 胃癌の家族内集積の著明な家族性大腸ポリポーシスの1家系. *日臨外医会誌* 50 : 2433—2436, 1989
- 16) 野水 整, 渡辺岩雄, 六角玄一ほか: Cancer Family Syndrome の1家系. *癌の臨* 32 : 186—189, 1986

### Clinical Feature of Colorectal Cancer with a Family History

Funiaki Watanabe, Tadashi Nomizu, Yoshiro Ando, Tsuneyuki Yoshida, Atsuo Tsuchiya and Rikiya Abe  
Second Department of Surgery, Fukushima Medical College

Of 224 patients with colorectal cancer who underwent surgical treatment in the Second Department of Surgery, Fukushima Medical College, 14 (6.7%) had a family history of colorectal cancer (group 1), 35 (15.6%) had a family history of other cancer (group 2), and 174 (77.7%) had no family history of cancer (group 3). At the time of diagnosis in group 1, the patients were significantly younger than those in the other groups. Tumors of group 1 patients tended to be located mainly in the colon. The frequency of double cancer was 7.1% in the group 1 which was significantly higher than in group 3. According to these results, the group 1 patients seemed to have almost the same clinical feature as the patients with "familial colorectal cancer". A family history is useful for the early detection of colorectal cancer and seems to be one of the valuable aids for obtaining a good prognosis.

**Reprint requests:** Fumiaki Watanabe Second Department of Surgery, Fukushima Medical College  
1 Hikarigaoka, Fukushima, 960-12 JAPAN

---