日消外会誌　30（4）：915～919，1997年

特集7

遺伝性非ポリポーシス大腸癌の手術術式の適応と遺伝子診断

星総合病院外科[1]，福島県立医科大学第2外科[2]
東京医科歯科大学医学部第2外科[3]，兵庫医科大学第2外科[4]
浜松医科大学第2外科[5]，東京都立臨床医学総合研究所腫瘍生化学[6]
東京医科歯科大学医学部衛生学[7]

野水　整[1]　渡辺　文明[1]　八巻　義雄[1]　土屋　敦雄[2]
阿部　力哉[2]　岩間　毅夫[3]　宇都宮譲二[4]　馬場　正三[5]
宮木美知子[6]　湯浅　保仁[7]

遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）の臨床的特徴のひとつに，大腸多発癌や子宮体癌の重複の頻度が高いことがあげられる．今回の検討では，大腸多発癌の頻度22.1%，大腸癌術後の直腸癌発生のリスク9.6%，直腸癌術後の結腸癌発生のリスク27.7%，子宮体癌の重複する頻度10.1%であった．したがって，HNPCCでは大腸全摘ないし大腸亜全摘や子宮の合併切除などの拡大手術が求められる．しかしこれらの拡大手術はQOLの低下をまねくことから，適応は慎重になされなければならない．HNPCCの原因遺伝子であるhMSH2やhMLH1のgermline mutationを有する症例や生検材料でのRERが陽性の症例を適応とするべきであるが，臨床的に対処するならば，Amsterdam Criteriaによって厳密に診断すべきである．

Key words: hereditary nonpolyposis colorectal cancer, genetic diagnosis, surgical procedure

はじめに

遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hereditary nonpolyposis colorectal cancer；以下，HNPCCと略記）は，常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性腫瘍疾患で，臨床的には若年発生，近位側結腸優位の発生，大腸多発癌や重複癌の高頻度の発生が特徴であり，形態学的には一般大腸癌とまったく変わりはない[1)~3)]．多重癌に関しては，大腸多発癌や子宮体癌が高頻度に発生する．したがって，ひとりの患者で数回にわたる手術を受けたという報告も多い[4)~6)]．そこで，HNPCCにおける適切な手術術式はいかにあるべきかを，大腸多発癌と重複子宮体癌の検討およびHNPCCの診断とくに遺伝子診断の検討の2つの検討結果から考察した．

対象および研究方法

1．HNPCCにおける大腸多発癌と子宮体癌重複の検討

自験例および1995年までに本邦で文献的に報告されたアムステルダム診断基準[7)]に合致するHNPCC 34家系167例[2)]を対象に，大腸多発癌の頻度，直腸癌手術後の結腸癌発生のリスク，結腸癌手術後の直腸癌発生のリスク，大腸癌に子宮体癌が重複する頻度を算出した．

2．HNPCCの遺伝子診断に関する検討

平成6，7年度文部省科学研究費がん重点領域研究I「遺伝性大腸腫瘍の遺伝子解析と臨床応用」（班長：湯浅保仁，東京医科歯科大学医学部衛生学）で集積したHNPCC 35家系を対象に，原因遺伝子であるミスマッチ修復遺伝子のgermlineでのmutationをhMSH2（エクソン3—5，7，12—15）およびhMLH1（エクソン2，9，14—16，19）についてPCR-SSCP法にて，また得られた腫瘍における遺伝子の不安定性（genomic instability）をD2S123, CA21, D3S1611 D10S197, D13S175, BAT26の6つのマイクロサテライトマーカーのReplication Error（以下RERと略記）で検討し，臨床的診断基準と対比した．

結　果

1．HNPCCにおける大腸多発癌と子宮体癌重複の検討

＊第48回日消外会総会シンポ1・消化器癌の遺伝子診断とその治療への展開

＜1996年12月11日受理＞別刷請求先：野水　整
〒963　郡山市大町2—1—26　星総合病院外科

167例のHNPCCのうち大腸多発癌の記載があるものは37例（22.1%）（同時性，異時性，部位を問わず）であった．結腸，直腸占拠部位の記載のあるものは145例で，結腸癌94例（64.8%），直腸癌34例（23.4%），結腸直腸多発癌17例（11.7%）であった．結腸直腸多発癌では，結腸癌直腸癌同時が6例，結腸癌先行が4例，直腸癌先行が7例であった．したがって，結腸癌手術後の直腸癌発生のリスクは10例/104例，9.6%，直腸癌手術後の結腸癌発生のリスクは13例/47例，27.7%となる．

HNPCC 34家系にみられた子宮体癌は10例でそのうち7例が大腸癌との重複であった[8]，女性HNPCCは69例であるので子宮体癌の重複する頻度は10.1%となる（**Table 1**）．

2．HNPCCの遺伝子診断に関する検討

集積された35家系の内訳は，アムステルダム診断基準（Amsterdam minimum criteria）に合致するもの23家系，大腸癌研究会の診断基準[9]Japasese clinical criteria Aに合致するもの5家系，Bに合致するもの7家系である．hMSH2およびhMLH1のgermline mutationは9家系（25.7%）に認められ，9家系中8家系はアムステルダム診断基準を満たす家系であった．それらの家系から得られた大腸癌でRERは35例中23例（65.7%）に陽性であり，とくにアムステルダム診断基準を満たす大腸癌症例では90%がRER陽性であった（**Table 2**）．ミスマッチ修復遺伝子のgermlineでのmutationの実際を**Fig. 1**に示した．

3．症例

家系1はAmsterdam Criteriaを満足する臨床的には典型的なHNPCC家系である（**Fig. 2**）．germlineでは調べた範囲では遺伝子変異は確認されていないが，症例Bの大腸癌でRERが陽性であり，まだ解析していない部分に遺伝子異常が存在することが推測されている．症例Aは大腸切除2回と子宮摘出の計3回の手術を受けており，症例Bは最近の症例で横行結腸と下行結腸に癌が認められたため最初から大腸亜全摘を施行した（**Fig. 3**）．

家系2もAmsterdam Criteriaを満足する家系であ

Table 1　Frequency of multiple cororectal cancer or endometrial caner in HNPCC

multiple colorectal cancer	22.1%
rectal cancer after colectomy for colon cancer	9.6%
colon cancer after rectum resection for rectal cancer	27.7%
endometrial cancer	10.1%

Fig. 1　Germline mutation in exon 12 of hMSH2 (Tyr619ter)

Sequence of hMSH2 exon 12 from genomic DNA of a healthy individual (lane 1), normal cells (lane 2) and a tumor tissue (lane 3) of Family 2, the arrowhead indicates an A to C transversion in codon 619 in the antisense strand.

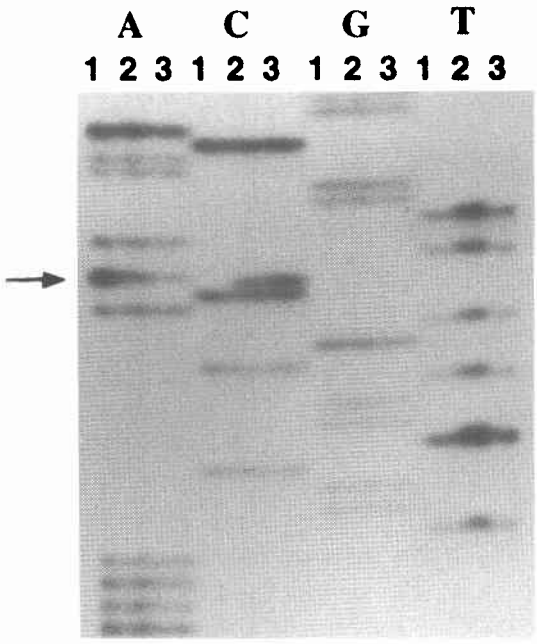


Table 2　Genetic alterations in HNPCC

Criteria	No. of Pedigrees	hMSH2, hMLH1 Germline mutation(%)	No. of Tumors	RER(+) (%)	TGFβRII(+) (%)
Amsterdam	23	8(35)	20	18(90)	13(65)
Japanese A	5	0(0)	8	2(25)	1(13)
Japanese B	7	1(14)	7	3(43)	2(25)
Total	35	9(26)	35	23(66)	16(46)

Fig. 2 Pedigree of Family 1

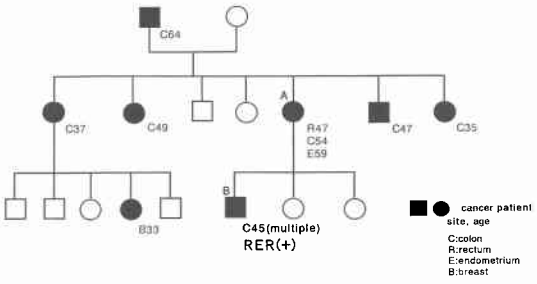


Fig. 3 Resected specimen of Case B in Family 1 Multiple colon cancer in the transverse and descending colon.

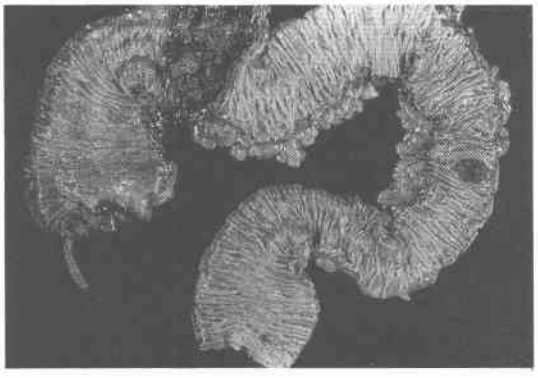
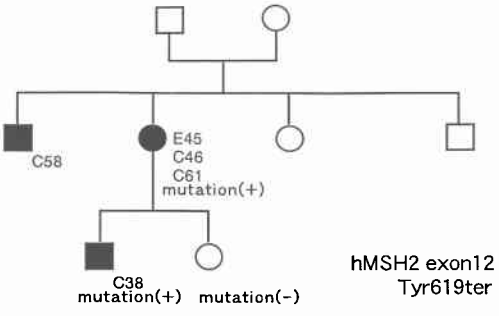


Fig. 4 Pedigree of Family 2



るが，遺伝子検査が可能であった3人のうち大腸癌患者には同一のgermline mutationが確認され，健常者には遺伝子変異は認められなかった（**Fig. 4**）.

考　察

HNPCCは1913年Warthin[10]により4家系が報告され，その後Lynchら[11]によって研究が進められ，1989年にはInternational Collaborative Group on HNPCC[7]が組織され国際的に共同して研究が進められるに至った．その診断基準を**Table 3**に示したが，これを一般にアムステルダム診断基準（Amsterdam Criteria）と呼んでいる．一方，国内では第34回大腸癌研究会で臨床的なHNPCC症例の拾い上げを目的とした診断基準が示され(**Table 4**)[9]，これを現在では便宜的にJapanese Criteriaと呼んでいる．ふたつの診断基準は目的とするところが異なり，Amsterdam criteriaは原因遺伝子の発見前で遺伝子診断が不可能であった頃のいわば臨床的確定診断を目的としたかなり厳しい基準である．Japanese criteriaはHNPCCの可能性のある症例を拾い上げようとする診断基準で，実際には遺伝性でない偶然による大腸癌集積家系も含んでしまう可能性は否めない．

Table 3 Criteria for HNPCC

1. At least three relatives with histologically verified colorectal cancer (CRC) ; one of the relatives should be a first degree relative to other two.
   Familial adenomatous polyposis should be excluded.
2. At least two successive generations should be affected.
3. In one of the relatives CRC should be diagnosed under 50 years of age.

(ICG-HNPCC Amsterdam Meeting, August, 1990)

Table 4 Criteria for HNPCC

A：A case with 3 or more colorectal cancers within the first degree ralatives.

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 cancer (s) is younger than 50 years old.

b) Right colon involvement.

c) Synchronous or metachronous multiple colorectal cancers.

d) Association with extracolorectal malignancy.

(Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, 1992)

HNPCCの発癌機構は次のように考えられている[12]．ミスマッチ修復遺伝子の異常（これはgermline mutationで親から子へと遺伝する）が遺伝子の不安定性を惹起する（これがRERとして検出される）ことによってTGF-β II型受容体遺伝子に変異を起こし，TGF-β系による増殖抑制機構を消失させ細胞の異常増殖が始まり癌化する．したがって，ミスマッチ修復遺伝子のgermline mutationが診断できればHNPCCの確定診断ということになる．ミスマッチ修

復遺伝子のうちHNPCCの原因遺伝子として現在確定しているのは，hMSH2，hMLH1，hPMS1およびhPMS2の4種類である[13)~16)]が，これらの4つの遺伝子のどこかにgermlineでmutationを確認する作業は膨大な労力と時間と経費を必要とする．そこで，これらのミスマッチ修復遺伝子のgermline mutationとほぼ相関するsomatic changeであるRERを生検材料で測定することによって，HNPCCの術前遺伝子診断が可能となる．Japanese Criteriaしか満たさない症例でも，遺伝子診断で陽性であればHNPCCとしてよく，また，遺伝子診断ができないのであれば臨床的には，Amsterdam Criteriaを用いるべきである．HNPCCの臨床的特徴は次のようである[1)~3)]．1）若年発症の傾向があり，世代を経るごとに若年化する．2）近位側大腸（右側結腸）に好発する．3）大腸多発癌，他臓器重複癌を含む多重癌の頻度が高く，重複癌のなかでは胃癌と子宮体癌が多い．4）家系内腫瘍スペクトラムでは大腸癌の次に胃癌と子宮癌(とくに子宮体癌)が多い．5）形態学的には一般大腸癌と変わらない．多重癌については，同時性の発生を考慮して大腸癌術前にtotal colonoscopyを含め全身の癌スクリーニングが必要であるし，また異時性の発生を考慮すると経時的な癌スクリーニングが必要である．なかには異時性にいくつかの癌が発見され数回にわたる手術を受けたり，結果的に全結腸切除になった症例も報告されている[4)~6)]．今回，HNPCCの大腸多発癌および重複子宮体癌の頻度を検討した文献は，1時点での家系報告が多く，将来にわたって家系を追跡していけば実際の頻度はもっと高くなるはずである．したがって，HNPCCに対する外科治療は次のように考える．1）HNPCC家系の結腸癌に対しては結腸全摘を考え，術後の直腸癌の発生を考慮し残存直腸の十分な監視が必要である．2）HNPCC家系の直腸癌に対しては大腸全摘が望ましいが，結腸を残す場合には十二分な監視が必要である．3）HNPCC女性患者の場合には年齢を考慮したうえで子宮の合併切除も考慮すべきである．しかしながら，この様な手術は拡大手術であり患者のQOLを低下させるおそれがあるので，その適応にはcase by caseに慎重に対処する必要があり，HNPCCの診断は遺伝子診断やAmsterdam Criteriaによって厳密になされなければならない．

今後，遺伝子診断によるHNPCCの発症前診断が可能になると，化学発癌予防や予防的手術についても積極的に考慮しなければならない時代が到来することが予測される．

本論文の要旨は第48回日本消化器外科学会総会シンポジウムで発表した．また，本研究は平成7年度文部省科学研究費がん重点領域研究I「遺伝性大腸腫瘍の遺伝子解析と臨床応用」の補助を受けた．

文　献

1) Nomizu T, Abe R, Tsuchiya A et al: A clinical study of familial cancer in Japan. Edited by Weber W. Familial cancer control. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1992, p105—111
2) 野水　整，土屋敦雄，渡辺文明ほか：遺伝性非ポリポーシス大腸癌の臨床的検討．癌の臨　32：485—492，1992
3) 野水　整，土屋敦雄，渡辺文明ほか：遺伝性非ポリポーシス大腸癌の臨床．消内視鏡　6：611—616，1994
4) 高見元敞，木村正治，花田正人ほか：子宮癌との異時性重複を示し長軸方向への進展が著明であった上行性結腸癌の1例．胃と腸　17：331—336，1982
5) 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
6) 固武健二郎，小山靖夫，池田　正ほか：同胞3例に多発大腸癌の発生をみたcancet family syndromeの1家系．日消外会誌　24：935—939，1991
7) Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM et al: The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 34：424—425，1991
8) 野水　整，土屋敦雄，大木進司ほか：遺伝性非ポリポーシス大腸癌家系にみられる子宮体癌の特徴．外科　58：186—189，1996
9) 國友一史，古味信彦，吉川麗月ほか：遺伝性大腸癌(HNPCC)．臨科学　28：1277—1281，1992
10) Warthin AS: Heredity with reference to carcinoma. Arch Intern Med 12：546—555，1913
11) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW: Hereditary factors in cancer. Arch Intern Med 117：206—212，1966
12) 湯浅保仁：ヒトDNAミスマッチ修復遺伝子ファミリーの分子生物学ならびに分子遺伝学．日臨　54：990—1001，1996
13) Fishel R, Lescoe MK, Raio MRS et al: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 75：1027—1038，1993
14) Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N et al: Mutation of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell 75：1215—1225，1993

15) Bronner CE, Baker SM,Morrison PT et al: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 368: 258—261, 1993

16) Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B et al: Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 371: 75—80, 1994

Surgical Procedure and Genetic Diagnosis for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Tadashi Nomizu[1], Fumiaki Watanabe[1], Yoshio Yamaki[1], Atsuo Tsuchiya[2], Rikiya Abe[2], Takeo Iwama[3], Joji Utsunomiya[4], Syozo Baba[5], Michiko Miyaki[6] and Yasuhito Yuasa[7]

[1]Department of Surgery, Hoshi General Hospital
[2]The Second Department of Surgery, Fukushima Medical College
[3]The Second Department of Surgery, Tokyo Medical & Dental University
[4]The Second Department of Surgery, Hyogo Medical College
[5]The Second Department of Surgery, Hamamatsu Medical College
[6]Department of Biochemistry, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
[7]Department of Hygiene & Oncology, Tokyo Medical & Dental University

One of the characteristic clinical features of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) is an increased fequency of multiple colorectal cancers or synchronous or metachronous occurrence of endometrial cancer. Extensive surgical procedures involving total or subtotal resection of the large bowel with or without hysterectomy are required to achieve the best surgical outcome for HNPCC. Extended operations, however decrease the patient's quality of life. The indications for extended operation are thus determined precisely by genetically diagnosing germline mutations in i.e., hMSH2, hMLH1 or replication errors in tumors.

Reprint requests: Tadashi Nomizu Department of Surgery, Hoshi General Hospital
2-1-16 Omachi, Koriyama, 963, JAPAN