原 著 II

簡便な拾い上げ基準を用いた HNPCC 症例スクリーニングの有効性

吉田 誠¹⁾ 池田 聡²⁾ 檜井 孝夫²⁾ 吉満 政義¹⁾ 高倉 有²⁾
 住谷 大輔¹⁾ 竹田 春華¹⁾ 川口 康夫¹⁾ 下村 学¹⁾ 徳永 真和¹⁾
 川堀 勝史¹⁾ 大段 秀樹¹⁾ 岡島 正純²⁾

広島大学大学院創生医科学専攻先進医療開発科学講座外科学¹⁾, 同 内視鏡外科学教室²⁾

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) は若年・多発癌発症などの特長があり発症者や保因者の同定は重要である。しかし、一般臨床において十分に拾い上げが行われているとはいえない。我々は独自に、認知しやすい拾い上げ基準 (広島大学基準) を設定し拾い上げを試みた。広島大学基準は① 50 歳以下②多発癌③多臓器重複癌のいずれかを満たすものとし、2003 年 1 月から 2007 年 5 月に当科で手術を施行した原発性結腸・直腸癌症例 372 例を対象に検討を行った。拾い上げ基準に合致した 95 例のうち希望した 25 例に遺伝子カウンセリングを行い、その中の 18 例に遺伝子検査を行った。その結果 18 例中 7 例に HNPCC 関連遺伝子の異常を認め、18 例中広島大学基準のみを満たした 7 例のうち 2 例に hMLH1 の異常を認めた。一般臨床での認知と適切な拾い上げにより保因者を特定し、治療およびサポートを行う臨床的意義は大きいと考えられた。

索引用語：HNPCC, 遺伝性大腸癌, 家族性腫瘍, サーベイランス, 診断基準

はじめに

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC) は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性大腸癌であり、全大腸癌の 1~5% を占めるといわれる¹⁻⁴⁾ (表 1)。しかし実際には、現在用いられている診断基準が複雑である、家族歴が明らかでない症例が多くあるなどの問題によりその把握は難しい。広島大学病院では、より多くの保因者を特定し、適切な治療およびサーベイランスを行うため、2003 年 1 月以降、独自に設定した広島大学基準を基に症例を拾い上げ、希望者には遺伝子カウンセリングおよび遺伝子検査を実施し、その後のサーベイランスに役立てている (表 2)。今回我々は、広島大学第 2 外科、内視鏡外科で大腸癌手術を施行した症例について、現在主に用いられている Classic ICG-HNPCC Criteria (Amsterdam Criteria I)³⁾ (表 3)、Revised ICG-HNPCC Criteria (Amsterdam Criteria II)⁴⁾ (表 4)、Japanese clinical criteria⁵⁾ (表 5) の各診断基準の有効性と広島大学基準の妥当性を検討した。

対 象

2003 年 1 月から 2007 年 5 月までの約 4 年間、当施設において手術を施行した原発性結腸・直腸癌症例 372 例を対象とした。男性 204 名、女性 168 名で男女比は 6 : 5 であった。年齢は 22 歳から 94 歳で年齢中央値は 65.5 歳であった。

方 法

①対象となった全 372 例から Amsterdam Criteria I, Amsterdam Criteria II, Japanese clinical criteria, および広島大学基準を満たす症例を抽出し比較検討した。

②広島大学基準に基づき拾い上げを行った症例と、同基準に基づきカウンセリング目的で紹介された症例に対し、その拾い上げの妥当性を検討した。

広島大学基準は① 50 歳以下、②多発癌、③多臓器重複癌のいずれかを満たすものとし、初診時に拾い上げられた症例を対象に改めて病歴、家族歴などを詳細に検討し、遺伝子カウンセリングを行った。その上で希望した症例には遺伝子診断とその結果に基

表 1 HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)
遺伝性非ポリポシス大腸癌の臨床的特長

- ・ ミスマッチ修復遺伝子 (MMR) の異常
- ・ 常染色体優性遺伝
- ・ 若年発症 (40 歳代)
- ・ 右側結腸癌の好発 (50 ~ 70%)
- ・ 大腸癌の多発例が多い (同時性, 異時性)
- ・ 粘液癌・低分化腺癌の頻度が高い
- ・ 大腸癌以外に胃癌・子宮体癌・卵巣癌・腎盂・尿管癌などの合併がある

表 2 広島大学基準 (2003)

- ・ 50 歳以下
- ・ 大腸多発癌
- ・ 多臓器重複癌
- 上記いずれかを満たすもの

表 3 Classic ICG-HNPCC Criteria (Amsterdam Criteria I)
1990

- 家系内に少なくとも 3 名以上の大腸癌があり, 下記の基準を満たしていること
- ・ そのうち 1 名は他の 2 名に対して第一度近親者 (親・子・兄弟) であること
 - ・ 少なくとも 2 世代にわたって発症していること
 - ・ 少なくとも大腸癌の 1 名は 50 歳未満で診断されていること
 - ・ 腫瘍の組織学的診断が確認されていること

表 4 Revised ICG-HNPCC Criteria (Amsterdam Criteria II)
1998

- 家系内に少なくとも 3 名以上の HNPCC に関連した腫瘍 (大腸・子宮体部・小腸・尿管・腎盂)※
- 1) そのうち 1 名は他の 2 名に対して第一度近親者 (親・子・兄弟) であること
 - 2) 少なくとも 2 世代にわたって発症していること
 - 3) 少なくとも 1 名は 50 歳未満で診断されていること
 - 4) 家族性大腸腺腫症 (FAP) が除外されていること
 - 5) 腫瘍の組織学的診断が確認されていること

※大腸癌研究会による改訂 Amsterdam criteria II では, HNPCC 関連腫瘍に胃癌を加え 5) を除外する

づいたカウンセリングを本人に行った。

遺伝子カウンセリングは広島大学病院遺伝子診療部において実施され, 遺伝子診断は対象者の末梢血リンパ球より mRNA を抽出し RT-PCR を行った後, 直接シーケンスを行い hMLH1, hMSH2 の全配列を解析した。研究はすべて広島大学医学部倫理委員会の審査を経て行われた。

表 5 Japanese clinical criteria (1992 大腸癌研究会)

- A: 第一度近親者に発端者を含め 3 例以上の大腸癌患者を認める
B: 第一度近親者に発端者を含め 2 例以上の大腸癌患者を認め, なおかつ下記いずれかの条件を満たす大腸癌
- a) 50 歳以下の若年大腸癌
 - b) 右側結腸癌
 - c) 同時性あるいは異時性多発大腸癌
 - d) 同時性あるいは異時性多臓器重複癌

図 1 372 症例中において各診断・拾い上げ基準を満たす症例
2003 年 1 月から 2007 年 5 月までの約 4 年間の間に当施設において手術を受けた原発性結腸・直腸癌症例 372 症例において広島大学基準: (広大基準), Japanese clinical criteria A, B: (J-A, B), Amsterdam criteria II: (A-II), Amsterdam criteria I: (A-I) 各診断・拾い上げ基準を満たす症例数

*: A-II を満たすにもかかわらず J-A, B を満たさなかった症例
Japanese clinical criteria では本人を含めた第 1 近親者に 2 例以上の大腸癌患者を必要とするため, 母と祖母が HNPCC 関連癌である子宮体癌に罹患した Amsterdam criteria II を満たす症例を拾い上げることが出来なかった

結 果

① Amsterdam criteria I を満たした症例は 3 例 (0.8%), Amsterdam criteria II を満たした症例は 5 例 (1.5%), Japanese clinical criteria を満たした症例は 23 例 (6.1%), その中で Japanese clinical criteria A を満たした症例は 5 例, Japanese clinical criteria B を満たした症例は 18 例であった。これに対し広島大学基準を満たした症例は 95 例 (25.5%) であった。Amsterdam criteria II を満たした症例の中の 1 例は Japanese clinical criteria を満たさなかった (図 1)。

全症例中, 初診時での同時性・異時性多発大腸癌症例は 38 例 (10.2%), 同時性・異時性重複癌症例は 40 例 (10.7%) であり, 多発大腸癌と重複癌を併発し

表6 遺伝子検査結果と診断基準

no.	sex	疾患名	初診時年齢	他癌	多発癌	重複癌	診断基準				遺伝子異常	
							A-I	A-II	J-A, B	広大基準	MLH1	MSH2
1	F	CRC (R)	30	子宮体癌	×	○	○	○	A	○	○	○
2	M	HNPCC 近親者		CCC	×	×	○	○	A	○	○	×
3	M	〃		×	×	×	○	○	A	○	○	×
4	F	〃		×	×	×	○	○	A	○	×	×
5	M	〃		×	×	×	○	○	A	○	×	×
6	F	CRC (S)	47	CRC (A) 子宮体癌	○	○	○	○	A	○	○	×
7	M	HNPCC 近親者		×	×	×	○	○	A	○	×	×
8	M	〃		×	×	×	○	○	A	○	×	×
9	F	CRC (R)	49	×	×	×	○	○	A	○	○	×
10	F	〃 (D)	36	×	×	×	×	×	×	○	×	×
11	M	〃 (R, A)	不詳	×	○	×	×	×	B	○	×	×
12	F	〃 (A, R)	50	ML	○	○	×	×	B	○	○	×
13	M	〃 (A)	36	×	×	×	×	×	×	○	×	×
14	M	〃 (T)	18	CRC	○	×	×	×	×	○	○	×
* 15	F	〃 (T)	48	×	×	×	×	×	×	○	×	×
16	M	〃 (R)	38	×	×	×	×	×	×	○	×	×
17	F	〃 (T, A, A, S)	45	×	○	×	×	×	×	○	○	×
* 18	F	〃 (S)	34	×	×	×	×	×	×	○	×	×

遺伝子検査を行った18例中8例にhMLH1の異常を認め、うち1例にはhMSH2の異常も認めた

(*) 他の診断・拾い上げ基準を満たさず広島大学基準のみを満たした7例のうち2例にhMLH1の異常を認めた

A-I: Amsterdam criteria I, A-II: Amsterdam criteria II, J-A, B: Japanese clinical criteria A, B, 広大基準: 広島大学基準

ている症例は6例(1.6%)であった。

一方、初診時に50歳以下の症例は51例(13.7%)であり、その中で多発大腸癌症例は5例(9.8%)、重複癌症例は6例(11.7%)であった。50歳以下の多発大腸癌症例5例中、広島大学基準以外の診断・拾い上げ基準によって拾い上げられた症例は2例あったのに対し、50歳以下の重複癌症例6例中では拾い上げられた症例は無かった。

②広島大学基準を満たした症例は95例で、25例が遺伝子カウンセリングを受け、その中で希望した18例に対し遺伝子検査を行った。内訳は男性9名女性9名、男女比1:1、年齢中央値は36歳(30~59)であった。疾患の内訳は右側結腸または横行結腸癌を含むものが6例、左側結腸・直腸癌が6例あった。結腸・直腸癌未発症例6例はすべてHNPCC近親者でAmsterdam criteria Iを満たした。うち1例は関連癌ではないが、HNPCC保因者に頻度が高いといわれている胆管癌の既往があった。

遺伝子検査の結果、18例中8例にhMLH1の異常を認め、うち1例にはhMSH2の異常も認めた。広島大学基準のみを満たした7例のうち2例にhMLH1の異常を認めた。両症例とも若年発症多発癌症例であった(表6)。

考 察

HNPCCは常染色体優性遺伝形式をとり、大腸癌を始めとする癌の易罹患性症候群である。その原因遺伝子の研究は、大腸癌を始めとする消化器癌の発癌機構の解明と治療の構築に重大な役割を果たして来た。現在6種類のミスマッチ修復遺伝子が知られ、これら遺伝子の異常はHNPCCの確定診断となる。また、マイクロサテライト不安定性が存在する場合はミスマッチ修復遺伝子の異常をとともなうことが多く、スクリーニングに利用されている^{8,9)}。

大腸癌におけるHNPCCの頻度は高く、全大腸癌の1~5%を占めるといわれ⁶⁾、HNPCC患者拾い上げのため大腸癌研究会により設定されたJapanese clinical criteriaをわが国では約4万家系が満たすと推計されている⁷⁾。またHNPCCは多重癌や若年発症などの臨床的特徴を持つため、患者および家系全体を対象とした長期的なマネジメントが重要な疾患である。しかし、家族性大腸腺腫症(FAP)などとは異なり、HNPCCはポリポーシスなどの特徴的な表現型を持たないため、家族歴を含む患者本人の病歴によってのみ拾い上げられるが、その診断基準、拾い上げ基準は一般臨床において十分認知されてい

るとはいいい難い^{10,11)}。臨床医の関心、認知度が低く、担当医が HNPCC の可能性を認識できていない場合が多いと考えられる。

HNPCC の臨床的診断基準として、1990 年に The International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC) により Amsterdam criteria I (アムステルダム基準) が採択され用いられたが、診断基準が厳しすぎる、大腸以外の他臓器癌の発生が考慮されていない、などの問題点が指摘された。そこで 1999 年に Amsterdam criteria II (改訂アムステルダム基準) に改訂され、現在ではこの基準がわが国を含め国際的に用いられている。大腸癌のみでなく子宮体癌、小腸癌、腎盂・尿管癌が HNPCC 遺伝子異常保持者に好発する関連癌として規定されているが、わが国に多い胃癌が含まれていない。そこで現在わが国では、大腸癌研究会を中心に、HNPCC の臨床遺伝学的特長を明らかにすることを目的とした「HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト」が進行中であり広島大学病院も参加している¹²⁾。その拾い上げ基準として Amsterdam criteria II の「癌の診断が組織学的に証明されていること」という項目を削除し、HNPCC 関連癌に胃癌を加えた「修正アムステルダム診断基準 II」が設定された。しかし、この診断基準の問題点として以下のような点が指摘されている。

① HNPCC 関連癌を持つ近親者がいる場合でも家系内の人数が少ない場合には、実際に HNPCC 関連遺伝子に変異を持っていても登録対象とならない可能性がある点、② 家族歴がない場合には、若年で大腸癌、HNPCC 関連癌を複数発症している例でも拾い上げられない点などである。HNPCC の診断は初診時の家族歴と患者本人の病歴が占める割合が大きく、家系人数の減少、核家族化による家族情報の精度低下、転居など医療機関の移動による患者自身の病歴情報の断絶などがその診断を困難なものとしている。これらの点が、諸外国と比較しわが国での HNPCC 患者の割合が低い一因として考えられる。

今回検討対象となった 372 例のうち、Amsterdam criteria I を満たした症例は 3 例 (0.8%)、Amsterdam criteria II を満たした症例は 5 例 (1.5%) と過去 2 回の大腸癌研究会によって行われたアンケート調査と比べやや高いものの、欧米と比較するとかなり低い頻度であった。

一方、Japanese clinical criteria を満たした症例は

23 例 (6.1%) と拾い上げ率は比較的高かった。しかし、拾い上げ基準として、本人を含めた第 1 近親者に 2 例以上の大腸癌患者を必要とするなど基準が厳しいため、実際の症例においても、母と祖母が HNPCC 関連癌である子宮体癌に罹患しており Amsterdam criteria II を満たす症例を拾い上げることが出来ないなどの問題点が認められた。

また、50 歳以下の多発癌症例に着目すると、5 例のうち 3 例 (60%) が広島大学基準でのみ拾い上げることができ、50 歳以下の重複癌症例 6 例では全例が広島大学基準でのみ拾い上げられた。

広島大学基準を満たした症例は 95 例 (25.5%) であった。その中で最終的に HNPCC と診断された症例はすべて 50 歳以下発症例であった。しかし拾い上げ基準を 50 歳以下のみとした場合に HNPCC の重要な臨床的特徴である重複癌・多発癌を十分拾い上げることが出来るか疑問が残る。そのため広島大学基準では 50 歳以下症例の他に、多発癌症例と重複癌症例を拾い上げ対象としている。広島大学基準では家族歴の精度の低下を考慮し、実際に拾い上げに携わる医療従事者が使用しやすいよう、基準を単純化したため、拾い上げ頻度は高くなっている。現時点では、厳格な診断基準は満たさないが、将来家族歴が変化することによりこの基準を満たす可能性がある症例を拾い上げることが可能となった。特異度が低く診断基準としては不十分ではあるが、拾い上げによって絞られた症例を改めて詳細に検討することで補っている。広島大学基準で拾い上げられた 95 例は改めて病歴、家族歴などを詳細に検討し、その上でカウンセリングおよび遺伝子診断の説明と意思確認を行った。実際に遺伝子カウンセリングを受けた症例は 25 例あり、遺伝子検査に進んだ症例は 18 例であった。その中で他の診断基準を満たさず、広島大学基準のみを満たした 7 例の中のうち 2 例に hMLH1 の異常をみとめた。この 2 例は一般的に使用されている診断・拾い上げ基準では拾い上げることが出来なかった HNPCC 症例と考えられる。この 2 例を含め、当院で遺伝子検査を受けた症例のうち、何らかの遺伝子異常が認められた症例は 32% であり、拾い上げとしては満足のいく結果と考えられる。広島大学基準のみを満たした HNPCC 関連遺伝子の異常症例は家族歴が無いが、その詳細は不明であった。しかし、今後十分なサーベイランスやサポート

が必要な異時性または同時性多発癌症例であり、拾い上げることが出来た意義は大きいと考えられる。

結 語

HNPCC の発症者および保因者には若年発症、多発癌発症などの臨床的特長があり、その同定は早期発見・治療のために重要である。現在一般的に使用されている診断基準は家族歴を重要な要素としているが、現代の社会構造の変化にともない家族歴の正確な把握は容易ではなく、また家族歴そのものも日々変化する要素をもっている。そのため、周知されやすく簡便な拾い上げ基準を設定し患者の拾い上げを行った。一般臨床の場において、HNPCC の周知と適切な拾い上げを通じて可能な限り保因者を特定し、治療を含めサポートを行ってゆく臨床的意義は大きいと考えられた。

文 献

- 1) Warthin AS: Hereditary with reference to carcinoma. Arch Intern Med 12: 582-590, 1913
- 2) Lynch HT, Krush AJ: Cancer family "G" revisited: 1895-1970. Cancer 27: 1505-1511, 1971
- 3) Vasen HFA, Mecklin JP, Kahan M, et al: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 34: 424-425, 1991
- 4) Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, et al: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterol 116: 1453-1456, 1999
- 5) Utsunomiya J, Miyaki M: Studies of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Japan. Int J Clin Oncol 3: 53-74, 1998
- 6) 富田尚裕, 岡村 修, 中田 健ほか: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) 患者の管理・サーベイランスにおける問題点. 家族性腫瘍 5 (2): 77-81, 2005
- 7) 松原宏昌, 遊佐 弘, 樋口道雄ほか: 職域定期健診における遺伝性腫瘍家系の拾い上げと遺伝子診断の意義および問題点. 日がん検診断会誌 9: 48, 2001
- 8) 菅野康吉: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) の分子遺伝学. 医学のあゆみ
- 9) 藤田幹夫, 藤井茂彦, 富永圭一ほか: 分子生物学からみた大腸癌発生. 消化器外科 28: 585-592, 2005
- 10) 新井正美, 宇都宮譲二, 白濱秀也ほか: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌. 消化器外科 28: 601-608, 2005
- 11) 野水 整, 権田憲士, 佐久間威之ほか: わが国における遺伝性非ポリポーシス大腸癌の臨床的検討—文献的考察—. 家族性腫瘍 4 (1): 42-48, 2004
- 12) 大腸癌研究会・HNPCC 登録と遺伝子解析プロジェクト委員会: HNPCC の登録と遺伝子解析プロジェクト. 家族性腫瘍 3 (2): 68-75, 2003

A Useful Simple Selection Criterion for HNPCC Patient Selection

Makoto Yoshida¹⁾, Satoshi Ikeda²⁾, Takao Hinoi²⁾, Masanori Yoshimitu¹⁾, Yuji Takakura¹⁾, Daisuke Sumitani¹⁾, Haruka Takeda¹⁾, Yasuo Kawaguchi¹⁾, Manabu Shimomura¹⁾, Masakazu Tokunaga¹⁾, Katsufumi Kawahori¹⁾, Hideki Ohdan¹⁾ and Masazumi Okajima²⁾

¹⁾Department of Surgery, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University,

²⁾Department of Endoscopic Surgery and Surgical Science, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) is an important clinical entity. Due to several clinical features such as its relatively high incidence and the occurrence of multiple cancers at a relatively young age, early diagnosis will benefit the patients and their families. However, the selection which is generally performed at present is insufficient. We propose a simple selection criterion for clinical use. We examined 372 colorectal cancer cases which underwent surgery in our department from January 2003 to May 2007. Ninety-five cases were selected based on our criteria; 25 cases underwent gene counseling, 18 cases received genetic screening after counseling. Seven of the 18 patients had HNPCC-related genetic abnormality. Our selection criterion is useful for selecting patients.

(2008 年 11 月 6 日受付)

(2009 年 2 月 4 日受理)