遺伝性非ポリポージス大腸癌(Hereditary nonpolyposis colorectal cancer)に 合併した異時性両側尿管腫瘍の1例

国立奈良病院泌尿器科¹⁾, 新生会総合病院高の原中央病院泌尿器科²⁾
高清会高井病院泌尿器科³⁾, 奈良県立医科大学泌尿器科学教室⁴⁾

山本 雅司¹⁾ 柏井 浩希²⁾ 平田 直也²⁾ 松木 尚²⁾
清水 一宏³⁾ * 田中 宣道³⁾ ** 大園誠一郎⁴⁾ ***

METACHRONOUS BILATERAL URETERAL CANCER IN PATIENT WITH
HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER

Masashi Yamamoto¹⁾, Hiroki Kashiwai²⁾, Naoya Hirata²⁾, Hisashi Matsuki²⁾,
Kazuhiro Shimizu³⁾, Nobumichi Tanaka³⁾ and Seiichiro Ozono⁴⁾

¹⁾Department of Urology, Nara National Hospital

²⁾Department of Urology, Takanohara Chuo General Hospital

³⁾Department of Urology, Takai Hospital

⁴⁾Department of Urology, Nara Medical University

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) is an autosomal dominant disorder characterized by an excess of extracolonic malignancies including those of the urinary tract. We report a case of metachronous bilateral ureteral cancer associated with HNPCC.

A 51-year-old man was referred to Nara National Hospital for further examination of left hydronephrosis on excretory urography performed on the periodical follow-up for colon cancer. Computed tomography showed a mass in the left lower ureter and urine cytology was demonstrated class V. The operation was performed under the diagnosis of left ureteral cancer. The histopathological diagnosis was transitional cell carcinoma, grade 2, pT1. After 4 months of the operation, he presented with gross hematuria. Retrograde pyelography demonstrated tumors in the right side (ureter and renal pelvis) and the histopathological diagnosis of the biopsy specimens revealed transitional cell carcinoma, grade 2. We performed 4 times of BCG instillation followed by laser ablation of the tumor.

The reported case was compatible for Japanese clinical criteria, group B for HNPCC.

Key words : HNPCC, Bilateral ureteral cancer

要旨 : 遺伝性非ポリポージス大腸癌 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer : HNPCC) は常染色体優性遺伝を示す疾患で, 大腸以外に尿路を含む他臓器悪性腫瘍を合併することが多い。今回, われわれは HNPCC に合併した異時性両側尿管腫瘍の1例を経験したので報告する。症例は51歳, 男性。他院にて結腸癌 (Stage IIIb) の経過観察中に排泄性尿路撮影にて左水腎症がみられたため当科を受診した。CT

*現 奈良県立奈良病院泌尿器科

**現 奈良県立医科大学泌尿器科学教室

***現 浜松医科大学泌尿器科学教室

にて左下部尿管に腫瘍を認め、尿細胞診は Class V であった。左尿管癌 (cT1N0M0) の診断にて左腎尿管全摘除術を施行した。病理組織は transitional cell carcinoma, grade 2, pT1 であった。術後 4 カ月目に肉眼的血尿が出現し、逆行性腎盂造影にて右腎盂尿管腫瘍がみられ、生検にて transitional cell carcinoma, grade 2 と確診した。4 回の BCG 注入療法後、残存した右腎盂腫瘍に対して laser ablation を施行した。

本症例は HNPCC の Japanese clinical criteria の B 群に該当すると考えられる。また、大腸癌の多発する家系であり、さらに HNPCC の責任遺伝子とされている hMSH2 の変異が確認された。

HNPCC に合併する尿路系腫瘍につき文献的考察を併せて行った。

キーワード：遺伝性非ポリポージス大腸癌 (HNPCC)、両側尿管腫瘍

緒言

遺伝性非ポリポージス大腸癌 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) は消化器ポリポージスを伴わず、遺伝性・家族集積性を示す大腸癌であり、大腸以外に尿路系腫瘍を含む他臓器悪性腫瘍を合併することが多いとされている^{1)~3)}。今回、われわれは HNPCC に合併した異時性両側尿管腫瘍の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：51 歳、男性。

主訴：左水腎症の精査。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母に腎盂癌、妹に卵巣癌、大腸癌。

現病歴：2000 年 8 月 11 日に近医で大腸癌 (T2N2M0, Stage IIb) に対し右半結腸切除術を受け、術後経過観察中に CT および DIP にて左水腎症を指摘され、同年 11 月 17 日精査目的にて当科を受診した。なお、経過中に肉眼的血尿は認められなかった。

初診時現症：腹部に手術瘢痕を認める以外に異常を認めず。

検査所見：末梢血および生化学検査に異常を認めず。尿検査：蛋白(±)糖(-)、尿沈渣：RBC 20~30/hpf, WBC 0~1/hpf, 尿細胞診：Class V

画像診断：DIP にて左水腎症がみられ、下部尿管に約 5cm にわたる陰影欠損を認めた。造影 CT にて拡張した左下部尿管内に腫瘍性病変が描出されたが、壁外への浸潤所見はみられなかった (Fig. 1)。

初回入院経過：全身検索にて他臓器への転移を認めず、左尿管腫瘍 cT1N0M0 と診断し、2000 年 12 月 4 日左腎尿管全摘除術を施行した。術中腫瘍の存在部位に一致して左下部尿管が拡張していたものの、周囲との癒着はみられなかった。摘出標本にて下部尿管に有茎性腫瘍 2 ケと広基性腫瘍 1 ケの合計 3 ケの尿管腫瘍がみられたが、他の部位には腫瘍は存在しなかった。病理組織検査にて腫瘍の浸潤は粘膜下層までであり、transitional cell carcinoma, G2, INFα, pT1, pR0, pL0, pV0 と診断した。

すでに、結腸癌の治療として UFT が投与されており、術後化学療法は施行せず経過観察とした。

退院後臨床経過：2001 年 4 月中頃より肉眼的血尿が出現し、2001 年 5 月 7 日の逆行性腎盂造影にて右腎盂尿管腫瘍の存在が確認された (Fig. 2)。同時に採取した腎盂尿、尿管尿よりの細胞診はすべて Class V であった。軟性尿管鏡にて尿管腫瘍の生検を施行し、transitional cell carcinoma, G2 と確診した。臨床経過および尿管腫瘍が悪性であることより、右中腎杯の腫瘍の生検は施行していないものの悪性である可能性が高く、根治を目的として右腎尿管全摘除術による治療を説明したが、患者が強く腎温存を希望したため、十

Fig. 1 Pelvic CT scan revealed a homogeneous mass in the the lower third of left ureter (arrow).

分なインフォームドコンセントを実施した上で、BCG 注入療法の治療法を選択した。2001 年 6 月より double J catheter を留置の上、BCG 80mg / 40ml saline を週 1 回で 6 週間膀胱内注入した。この方法にて 3 コースの BCG 注入療法を施行したが、尿管腫瘍は消失したものの腎盂腫瘍は残存した (軟性尿管鏡による生検にて transitional cell carcinoma, G2)。そこで、2002 年 6 月には single J catheter を留置し、呉ら⁴⁾の方法に準じて、BCG 80mg / 80ml saline の腎盂内灌流を行った。し

Fig. 2 Retrograde pyelography showed shadow defects in the middle calyx of the right kidney and the ureter (circles).

かし、なお2002年10月28日に施行した軟性尿管鏡にて腎盂腫瘍の残存が確認されたため、Nd:YAG laserにて腫瘍を焼灼した。

本症例は右側大腸癌に尿路上皮腫瘍を合併し、かつ第一度近親者(妹)に大腸癌患者がみられることより、HNPCCのJapanese clinical criteria³⁾のB群に該当すると考えられる。またFig. 3に示したごとく、大腸癌の多発する家系であり、さらにPCRを用いたシークエンシングによる遺伝子解析にて本症例および妹ともにHNPCCの責任遺伝子とされているhMSH2のexon 7, codon 406の変異(CGA→TGA)が確認された(Fig. 4)。

考 察

遺伝性非ポリポーシス大腸癌(Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC)は常染色体優性遺伝形式を示す遺伝性大腸癌であり、本邦では全大腸癌の2.4%に認められると報告されている³⁾。本邦におけるHNPCCの臨床診断基準では、A群；第一度近親者(親、子、同胞)に発端者を含め3名以上の大腸癌患者を認める大腸癌、B群；第一度近親者(親、子、同胞)に発端者を含め2名以上の大腸癌患者を認め、なおかついずれかの大腸癌が次の(a)～(d)のいずれかの項目を満たす大腸癌、(a) 50歳以下の若年性大腸癌、

Fig. 3 Pedigree of the family.

(b) 脾彎曲より中枢側の右側大腸癌、(c) 同時性あるいは異時性大腸多発癌、(d) 同時性あるいは異時性他臓器重複大腸癌、のいずれかの条件に合致する大腸癌と定義されている³⁾。本症例は、B群の(b)および(d)を満たしており、HNPCC症例と診断した。

HNPCCの臨床的特徴としては他臓器悪性腫瘍の合併があげられる。第34回大腸癌研究会(徳島、1991)により実施された調査では、本邦HNPCC 777家系中141家系に174例の他臓器悪性腫瘍の合併がみられており、これらのうち泌尿器癌は14例で、胃癌の69例、子宮体癌の15例に次いで合併頻度が高かった³⁾。泌尿器癌としては尿路上皮癌が多く²⁾⁵⁾、本邦において腎細胞癌の合併はわれわれが調べ得た限り、室田ら⁶⁾が報告した両側腎癌症例1例のみであった。

HNPCCに合併する泌尿器癌の相対危険度については、1993年にWatsonら²⁾がHNPCC患者およびその第一度近親者、23家系・1,317例において、泌尿器癌の合併として腎腫瘍10例(腎細胞癌3例、腎盂癌7例)、尿管癌5例、膀胱癌5例がみられ、おのおのの相対危険度が3.2, 22.0および1.1であり、前者2者において有意に上昇していると報告している。また同様に、1998年にはSijmonsら⁵⁾が50家系・1,321例を調査し、腎細胞癌5例、腎盂癌+尿管癌7例、膀胱癌5例が合併悪性腫瘍としてみられ、おのおのの相対危険度は2.04, 14.04および1.52であり、腎盂癌+尿管癌の相対危険度が有意に上昇していると報告している。いずれの報告も腎盂癌、尿管癌および膀胱癌は移行上皮癌であり、若年発症が多く、女性に多くみられると報告されているが、その病期や予後などについては記載されていなかった。

HNPCCの発症に関してはDNAミスマッチ修復遺伝子の異常によると解明されており、現在までに5つの責任遺伝子が同定されている⁷⁾⁸⁾。これらのうちhMLH1とhMSH2の2つの遺伝子の異常が、ミスマッチ修復遺伝子の異常の主たるものとされており⁷⁾⁸⁾、本

Fig. 4 Sequence analysis of hMSH2 revealed mutation (CGA→TGA) at Exon 7, codon 406 (arrow).

症例においても hMLH1 には異常を認めなかったものの、hMSH2 の exon 7, codon 406 に変異が確認された。

これらのミスマッチ修復遺伝子の異常と泌尿器癌の合併との関連については Vasen ら⁹⁾が HNPCC 19 家系, 210 例の hMLH1 (12 家系, 124 例) または hMSH2 (7 家系, 86 例) の遺伝子異常がみられた症例において、hMSH2 mutation carrier では腎盂尿管癌の相対危険度が 75.3 であり、hMLH1 mutation carrier では non-carrier (173 例) と同様にこの傾向はみられなかったと報告している。

遺伝性疾患である HNPCC においては、大腸癌を含めた悪性腫瘍に対する適切なスクリーニングが必要である。大腸癌については 20 歳代よりの定期的な大腸内視鏡検査が施行されていることが多い¹⁰⁾¹¹⁾。尿路系癌のスクリーニングについては、1996 年に International Collaborative Group on nonhereditary nonpolyposis colorectal cancer は泌尿器癌が多発している家系に対し、30~35 歳より 1~2 年に 1 回の超音波検査および尿検査の施行を推奨している¹¹⁾。しかし、HNPCC において最も高率に合併するものは腎盂尿管癌であり、超音波検査および尿検査のみではこれらの腫瘍のスクリーニングとしては不十分であり、排泄性尿路造影も考慮されるべきかもしれないが、侵襲性とコストパフォーマンスの点から今後の検討の余地があると考えられる。対象としては、腎盂尿管癌が頻発する家系があるとの報告があることから⁹⁾、若年発症の腎盂尿管癌患者を認める家系がその適応ではないかと思われる。

遺伝子診断が可能となった現在、HNPCC と診断された症例の家族 (mutation carrier) に対する適切なインフォームドコンセントをいかにすべきかが、今後の検討課題であると考えられる。

本論文の要旨は、第 52 回日本泌尿器科学会中部総会 (名古屋) において発表した。

文 献

- 1) 野水 整, 土屋敦男, 渡辺文明, 滝田賢一, 八巻義雄, 阿部力哉: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌の臨床的検討。癌の臨床, **38**, 1722—1730, 1992.
- 2) Watson, P. and Lynch, H.T.: Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer, **71**, 677—685, 1993.
- 3) 国友一史, 古味信彦, 古川麗月, 宇都宮譲二: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)。臨床科学, **28**, 1277—1281, 1992.
- 4) 呉 幹純, 望月英樹, 塩川英史, 高嶋力弥, 門脇和臣: 尿管瘻を利用して BCG 灌流療法を施行した上部尿路上皮内癌の 1 例。西日泌尿, **63**, 45—48, 2001.
- 5) Sijmons, R.H., Kiemeny, L.A.L.M., Witjes, J.A. and Vasen, H.F.A.: Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. J. Urol., **160**, 466—470, 1998.
- 6) 室田将之, 鎌野周平, 内田善仁, 中島裕子, 吉田周平, 川端英博, 樋本尚志, 伊藤美奈子, 西岡幹夫: 多発性大腸癌に両側腎細胞癌を合併した遺伝性非ポリポーシス大腸癌 1 症例。香川県内科医会誌, **36**, 69—74, 2000.
- 7) 中原雅浩, 岡島正純, 浅原利正: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) の遺伝子診断と治療。臨床, **56**, 651—657, 2001.
- 8) 馬場正三: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌の遺伝子異常とその臨床応用治療。家族性腫瘍, **1**, 16—21, 2001.
- 9) Vasen, H.F., Wijnen, J.T., Menko, F.H., Kleibeuker, J.H., Taal, B.G., Griffioen, G., Nagengast, F.M., Meijers-Heuboer, E.H., Bertario, L., Varesco, L., Bisgaard, M.L., Mohr, J., Fodde, R. and Kahn, P.M.: Cancer risk in families in hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology, **110**, 1020—1027, 1996.
- 10) 高見元敏, 木村正治, 高田敏明, 辻仲利政, 北田昌之, 塚原康生, 柴田 高, 室谷昌弘, 新居延高宏, 飯原啓介, 塚本文音, 小川 稔, 花田正人, 藤本高義, 下向博洋, 大植雅之, 富田尚裕, 門田卓士: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) のサーベイランスとマネージメント。胃と腸, **31**, 851—861, 1996.
- 11) Weber, T.: Clinical surveillance recommendations adopted for HNPCC. Lancet, **348**, 465, 1996.

(2003 年 3 月 24 日受付, 6 月 16 日受理)