症 例

若年者大腸癌の2例

大阪大学大学院病態制御外科, 関西労災病院外科*

池 永 雅 一 関 本 貢 嗣 大 植 雅 之 山 本 浩 文
三 宅 泰 裕 富 田 尚 裕* 門 田 守 人

症例1: 26歳, 男性。主訴: 腹痛。現病歴: 他院で上行結腸癌と診断されるも局所浸潤が高度であり, 吻合術のみ施行された。根治術を希望され当科紹介された。臍頭部への浸潤を認め右半結腸切除術, 臍頭十二指腸切除術 (Child 変法) を施行した。症例2: 27歳, 男性。主訴: 腹痛, 血便。家族歴に母が30歳で直腸癌で死亡。現病歴: 大腸多発癌と診断され当科紹介となる。家族歴より遺伝性非ポリポーシス大腸癌の Clinical criteria B-a, c に合致する。大腸全摘術を施行した。各症例において, 遺伝子不安定性 (MSI) の解析を行ったところ, 症例1では陰性, 症例2では陽性であった。いずれも30歳未満の若年発症ではあるが, その発癌過程は異なるものと推測された。MSI と多重癌の関係が示唆されており, 若年発症かつ MSI 陽性例では, 今後異時性多重癌を考慮した厳重なる surveillance が必要と考えられた。

索引用語: 若年者大腸癌, Microsatellite instability, 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)

結 言

近年, 欧米同様, わが国においても大腸癌症例は漸次増加の傾向にある。そのなかで若年者における発生例も, 経験する機会が増加してきた。今回, われわれは30歳未満の若年者大腸癌の2例を経験した。1例は家族歴・既往歴もなく, いわゆる散发性であり, 残る1例は大腸癌家族歴があり, 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: HNPCC) の clinical criteria B-a, c¹⁾ に合致する症例であった。今回, この2例に対して分子生物学的解析を行ったので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 26歳, 男性。

主訴: 腹痛。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1997年7月, 他院にて上行結腸癌と診断され, 開腹術施行されたが術中所見にて, 腫瘍の臍頭部

への直接浸潤像を認めたために切除不可能と診断され, 上行結腸横行結腸吻合術, 胃空腸吻合術のみ施行された。1997年8月根治術を希望され当科入院となった。

入院時現症: 腹部には前医での開腹術創を認めた。腹部平坦軟で, 血液検査上異常所見はなかった。

注腸 X 線検査: 上行結腸肝彎曲部付近に全周性の狭窄像を認めた。また前医でのバイパス術の吻合部をも認めた。

大腸内視鏡検査: 上行結腸に全周性の立ち上がりがあり急な周堤隆起を伴う潰瘍性病変を認めた。生検にて group 5 であった。

手術所見: 開腹時, 前医での消化管吻合部を2カ所認めた。上行結腸の剝離をすすめ, 前医で直接浸潤陽性と診断された臍頭部の剝離を試みたところ, 一部分で強固に浸潤している所見を得て, 臍頭部浸潤陽性と診断し, 右半結腸切除術+臍頭十二指腸切除術 (Child 変法) を施行した。

切除標本肉眼像: 上行結腸に8×5 cm 大の周堤隆起を伴う潰瘍性病変を認め, 腫瘍の口側および肛門側にバイパス吻合部を認めた (図1)。

病理組織学的所見: 上行結腸癌, 中分化腺癌, 2型,

2000年3月23日受付 2000年5月10日採用

〈所属施設住所〉

〒565-0871 吹田市山田丘2-2

si (臍), ly 3, v 0, n 2, stage IIb, 根治度 A であった。

術後2年6カ月経過した現在無再発生存中。

症例2: 27歳, 男性。

主訴: 腹痛, 血便。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 母が直腸癌で30歳で死亡。

現病歴: 約半年前より腹痛, 血便を認めていた。近医にて精査されたところ大腸多発癌, 多発ポリープと診断された。手術目的にて当科紹介された。

入院時現症: 腹部平坦軟で, 血液検査上異常所見はなかった。

注腸 X 線検査: 上行結腸, 回盲弁近傍に径4 cm 大の隆起性病変, 下行結腸脾彎曲部付近に径4 cm 大の隆起性病変, 直腸(Rs)に径2 cm 大の隆起性病変を認

図1 切除標本肉眼像: 上行結腸に8×5 cm 大の周堤隆起を伴う潰瘍性病変を認め, 腫瘍の口側および肛門側にバイパス吻合部を認めた(吻合孔に印)。

め, 下行結腸からS状結腸にかけて3～8 mm 大の小ポリープが散在していた。

大腸内視鏡検査: 上行結腸の隆起性病変は広基性であり内視鏡的切除は不可能であり, 生検では group 3, 腺腫であった。下行結腸および直腸病変の生検では group 5 であった。小ポリープに対しては切除範囲に入ることを考慮し内視鏡的切除は行わなかった。

本症例は家族歴に母が30歳で直腸癌であり, また患者本人も27歳で大腸癌と診断されており, HNPCC の clinical criteria B-a, c に合致する症例であった。

手術所見: 上行結腸のポリープが大きく内視鏡切除が困難であること, 多発癌病変が下行結腸脾曲部付近と直腸とにあり, その間にポリープ多発していること, HNPCC の診断基準に合致することなどを考慮した上で, 大腸全摘術(回腸直腸吻合術)を施行した。

切除標本肉眼像: 上行結腸に Isp 型ポリープ, 下行結腸に1型大腸癌, 下行結腸からS状結腸にかけてポリープが散在し, 直腸に1型大腸癌を認めた(図2)。

病理組織学的所見: ①下行結腸癌, 1型, 中分化腺癌, ss, ly 0, v 0, ②直腸癌, 1型, 中分化腺癌, sm, ly 1, v 0, n 0, stage II, 根治度 A であった。

術後9カ月経過した現在無再発生存中。

分子生物学的解析

今回各症例において切除標本のパラフィン包埋ブロックより, 正常粘膜組織, 腺腫組織, 癌組織より Microdissection 法を用いて DNA を抽出した²⁾。5種類

図2 切除標本肉眼像: 上行結腸に径4.5 cm 大の Isp 型ポリープ, 下行結腸に径3.5 cm 大の1型大腸癌, 下行結腸からS状結腸にかけてポリープが散在し(その中で最大のもの径1.8 cm 大), 直腸に径1.9 cm 大の1型大腸癌を認めた (a)。(b) にそのシエマを示す。

図3 症例2における2種類の microsatellite marker (D2S136, BAT26) での microsatellite instability: D2S136では T1 のみに MSI を認める. BAT26では T1, T2t に MSI を認める.

A1: 上行結腸ポリープ, A2: 下行結腸ポリープ, T1: 下行結腸癌, T2a: 直腸癌での腺腫組織, T2t: 直腸癌での癌組織, N: 正常粘膜.

の蛍光標識した microsatellite marker を用いて PCR 法にて増幅した後, microsatellite instability (MSI) につき検討した³⁾. 症例1ではいずれの marker でも instability は認めず, microsatellite stability (MSS) と診断した. 症例2では上行結腸ポリープ (A1), 下行結腸ポリープ (A2), 下行結腸癌 (T1), 直腸癌 (腺腫組織 T2a, 癌組織 T2t) 別に検討したところ, T1 で 5 loci 中 4 loci, T2t で 4 loci 中 3 loci で instability を認めた. すなわち症例2では多発癌いずれにおいても microsatellite instability high (MSI-H) と診断した (図3).

考 察

近年, わが国においても食生活の欧米化, 平均寿命の延長などにより大腸癌は漸次増加の傾向がある. 大阪大学病態制御外科においても大腸癌切除症例は漸次増加の傾向があり, 1974年より1999年までに経験した大腸癌切除症例は1172例であった. 平均年齢は59.4歳. 30歳未満の大腸癌は12例 (1%) であった. 若年者大腸癌を何歳以下で取り扱うかに関しては未だ一定の基準はない. 第20回大腸癌研究会⁷⁾では40歳未満とし, 第43回大腸癌研究会⁸⁾では30歳未満として検討されている. 諸家による若年者大腸癌の検討でもその年齢制限は様々である. 中川ら⁶⁾は, まず年齢別に生存率の検討

を行い, 30歳未満の大腸癌で有意に予後不良であるとしている. ところがそのなかでの非切除, 非治癒切除の割合が48%と高率であることも述べ, 治癒切除例での生存率を比較すると若年者と非若年者では差はなかったとしている. 同様に当科における治癒切除大腸癌の年齢別の生存率をみると30歳未満例は他の年齢と比較しても予後に差はなかった. 従って症例1のごとく, 局所浸潤が多臓器に及んでいても, 治癒手術が可能であれば比較的良好な予後が期待されるので, 拡大手術も躊躇せず, 積極的に切除すべきであると考え.

1990年に ICG-HNPCC (the international collaborative group on HNPCC) で HNPCC の名称の統一と診断基準 (minimum criteria) が示された⁷⁾. その診断基準の一項目にも挙げられているように, 若年発症が有力な臨床的特徴の一つである⁸⁾. 診断基準での若年の定義は50歳以下であるが, さらに低年齢の30歳未満の大腸癌においては, 十分に HNPCC を考慮に入れて家族歴の聴取, 他臓器重複癌の検索をすべきである. 自験例では症例1には家族歴はなく, いわゆる散発性であった. 症例2は家族歴に母が30歳で直腸癌であり, また患者本人も27歳で大腸癌と診断されており, HNPCC 診断基準の clinical criteria B-a, c に合致する.

最近, HNPCC のいくつかの原因遺伝子が同定され^{9)~11)}, それらはいずれも mismatch repair gene であり, DNA 修復機能と深く関連していると考えられている。また HNPCC においては高頻度に microsatellite instability (MSI) が認められるとされている¹²⁾。自験例でも MSI につき検討したところ, case 1 では MSS, case 2 では MSI-H であった。一概に, 若年者大腸癌といえども, その発癌経路として異なった経路があると考えられた。多重癌において MSI-H の頻度が高率であるとの報告¹³⁾もあり, HNPCC で MSI-H であった症例では, 今後異時性多重癌の検査, 追加の詳細な家族歴の聴取, 家系構成員をも含めた他臓器癌検診が必要と考えられた。それに対して散发性で MSS であった症例では, 今後は一般的な大腸癌術後の surveillance で良いと考えられるが, 未だ明確な結論は得られていない。今後は多施設共同研究での多数症例の集積と長期にわたる観察が必要と思われる。

結 語

(1) 30歳未満の若年者大腸癌において, その治癒切除例での生存率は30歳以上の非若年者大腸癌と差はないことより, 治療方針としては可能な限り治癒切除となるように拡大手術も含めて考慮すべきである。

(2) 若年者大腸癌を経験したときには, 詳細な家族歴・既往歴を調べることで, 加えて MSI の検討を行うことで, よりの確に HNPCC などの発癌高危険群を同定することが重要で, 至適かつ効率的な surveillance を行うことが大切である。

文 献

- 1) 國友一史: 我が国における HNPCC と国際共同研究. 消内視鏡 6: 617—620, 1994
- 2) Ohue M, Tomita N, Monden T, et al: A Frequent Alteration of *p53* Gene in *Carcinoma in Adenoma* of Colon. *Cancer Res* 54: 4798—4804, 1994
- 3) Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al: A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for Cancer Detection and Familial Preposition: Development of International Criteria for the determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Res* 58: 5248—5257, 1998
- 4) 第20回大腸癌研究会: 主題2, 若年者大腸癌. 日本大腸肛門病会誌 38: 86—116, 1985
- 5) 第43回日本大腸肛門病学会総会: ワークショップ1, 若年者(30歳未満)大腸癌の診断と治療. 日本大腸肛門病会誌 41: 523—530, 1988
- 6) 中川英刀, 吉川宣輝, 三嶋秀行 他: 30歳未満の若年者大腸癌の検討. 日臨外医会誌 57: 528—532, 1996
- 7) Vasen HFA, Mecklin JP, Meera KP, et al: The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 34: 424—429, 1991
- 8) Mecklin JP, Jarvinen HJ: Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer* 68: 1109—1112, 1991
- 9) Fishel R, Lascoe MK, Rao MRS, et al: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonporiposis colon cancer. *Cell* 75: 1027—1038, 1993
- 10) Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al: Mutation of a mutL Homolog in hereditary colon cancer. *Science* 263: 1625—1628, 1994
- 11) Nicolaides NC, Papadopolos N, Liu B, et al: Mutation of two PMS homolog in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 371: 75—80, 1994
- 12) Baba S: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 40 (Suppl): S86—S95, 1997
- 13) Horii A, Han HJ, shimada M, et al: Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers. *Cancer Res* 54: 3373—3375, 1994

TWO CASES OF COLORECTAL CANCER IN YOUNGERS

Masakazu IKENAGA, Mitsugu SEKIMOTO, Masayuki OHUE, Hirofumi YAMAMOTO,
Yasuhiro MIYAKE, Naohiro TOMITA* and Morito MONDEN

Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduated School of Medicine, Osaka University

*Department of Surgery, Kansai Rosai Hospital

Case 1: A 26-year-old man complaining of abdominal pain was diagnosed as to have advanced cancer of the ascending colon at another hospital. He underwent an operation, but the lesion was not resected because it invaded the adjacent organs. He was referred to the hospital in order to undergo a curative operation. For the resection of the lesion, a right hemi-colectomy and a pancreatico-doudenectomy were necessary. Case 2: A 27-year-old man was seen at the hospital because of abdominal pain and anal bleeding, and was detected to have synchronous multiple colorectal cancer and polyps. His mother died of rectal cancer at the age of 30. He fulfilled HNPCC clinical criteria B-a, c. A subtotal colectomy was performed. We examined the genetic instability with microsatellite assay in both cases, which revealed that Case 2 had microsatellite instability, and Case 1 did not. Although these two patients had the onset of the disease in their youth under 30, their processes of carcinogenesis might differ from each other. With regard to the frequency of MSI in tumors of patients with multiple primary cancers, younger patients with colorectal cancer who have microsatellite instability should be managed under strict surveillance including other organs and family history.