

## 妊娠中にイレウス症状を呈し発見されたLynch症候群の一例

外科 渡邊 佑介、大塚 翔子、小来田佑哉、西脇 紀之  
梶原 義典、岡本 拓也、桂 佑貴、芳野 桂介  
下島 礼子、戸田 桂介、信久 徹治、遠藤 芳克  
渡邊 貴紀、松本 祐介、渡辺 直樹、甲斐 恭平  
佐藤 四三

Key words : Lynch症候群、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)、大腸癌

### 本文

患者：38歳 女性.

主訴：腹痛、嘔吐

現病歴：妊娠31週、腹痛、嘔吐にて紹介医受診。

イレウスの診断にて胃管留置も軽快なく、増悪傾向にて、当院産婦人科に緊急母胎搬送となった。搬送後切迫兆候は認めていなかったが、母体状態不良であり、帝王切開後に母体治療の方針とし緊急帝王切開を施行した。開腹時横行結腸に漿膜外浸潤を認める腫瘍を確認し、加療目的に外科転科となる。

既往歴：なし

身体所見：腹部緊満

家族歴：大腸癌（母方伯父：26歳、48歳 母方伯母：38歳）

入院時現症：腹部膨満

血液検査：

WBC 1100/ $\mu$ l、Hgb 8.0g/dl、CRP 6.07mg/dl

CEA 1.3U/ml、CA19-9 25.5U/ml

腹部レントゲン：小腸は上腹部に圧排、niveauあり。(Fig. 1)

帝王切開術中所見：緊急帝王切開施行後、腹腔内検索、横行結腸に漿膜外浸潤を認める腫瘍を認めた (Fig. 2)。肉眼的所見より横行結腸癌によるイレウスと診断、精査後再手術の方針とし手術終了した。

下部消化管内視鏡：横行結腸肝弯よりに全周

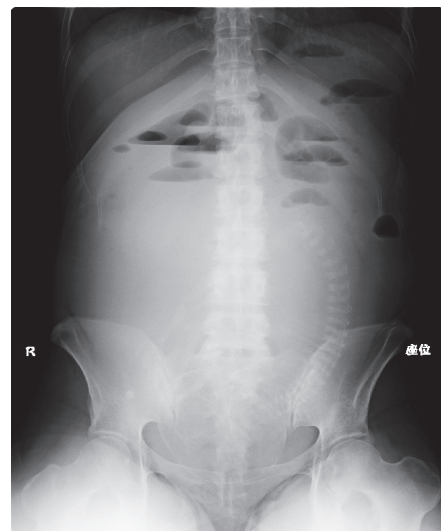


Fig.1  
腹部単純写真：上腹部にniveau形成あり

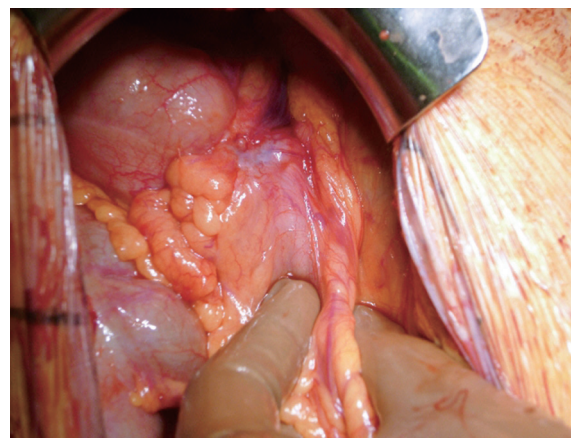


Fig.2  
術中写真：横行結腸肝弯よりに漿膜外浸潤を来す腫瘍性病変を認めた。

性の2型病変を認めた生検にて低分化腺癌と診断された。内腔は確認出来ずほぼ完全狭窄であった (Fig. 3)。ガストログラフィン造

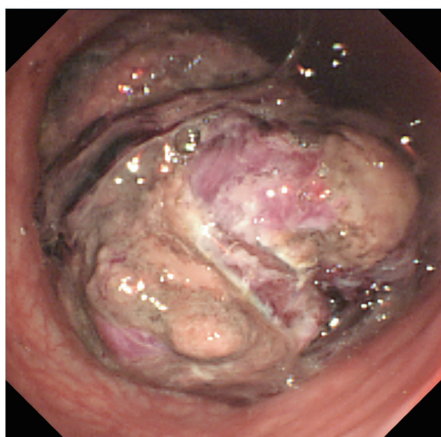


Fig.3

下部消化管内視鏡検査：全周性狭窄をきたす2型病変を認めた。



Fig.4

腹部造影CT検査：横行結腸肝弯より造影効果有する壁肥厚を認めた。

影でも口側への流入は認めなかった。

腹部CT検査：結腸肝弯部から横行結腸にかけて壁肥厚、漿膜面の毛羽立ちを認め漿膜外浸潤を疑った。明らかなリンパ節腫大は認めなかった。(Fig. 4)

US：横行結腸肝弯側近傍に壁肥厚を認めた。

漿膜面は部分的に不整であり漿膜外浸潤を疑った。

手術所見：横行結腸肝弯より漿膜外浸潤を来す病変を認めた。浸潤もしくは癒着により胆嚢と一体化しており、右半結腸切除、胆嚢合併切除術を施行した。腹水洗浄細胞診は陰性

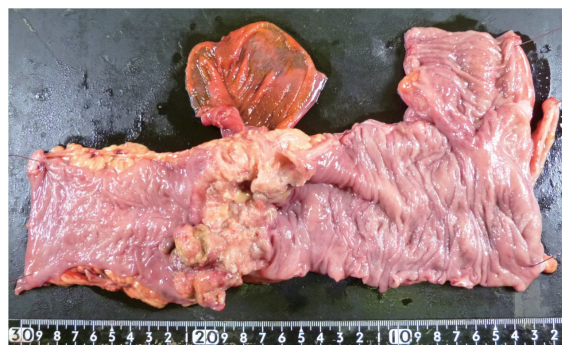


Fig.5

摘出標本：横行結腸に全周性狭窄を来す2型病変。胆嚢に癒着を認め浸潤を疑い合併切除施行。

であった。

切除標本：横行結腸に亜全周性の2型病変を認め、胆嚢への浸潤を疑った。(Fig. 5)

病理所見：亜全周性の2型病変。脈管侵襲は多く、低分化～中分化adenocarcinomaであった。腫瘍細胞が明らかに漿膜面に露出している像はないものの腫瘍周囲の肉芽組織が腹膜表面に連続しているところがあり深達度はSE（漿膜外浸潤）であった。合併切除した胆嚢は炎症に伴う繊維化で癒着は認めたが、浸潤は明らかには認めなかった。リンパ節は2個転移を認めた。MSI testにてMSI陽性。免疫染色にてMLH1陰性、MSH2、MSH6は陽性、beta-cateninが核・細胞質に陽性であり(Fig. 6 abcd)、Lynch症候群と診断、血液DNAを用いてGermline mutationの確認を行った。

術後経過：帝王切開後イレウス管を留置し腸管減圧後、術後17日目に横行結腸切除術を施行した。母子ともに術後経過良好にて退院。術後補助化学療法は施行せず、術後2年5ヶ月無再発生存中である。

考察：Lynch症候群はミスマッチ修復(MMR)遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝疾患である。患者、家系内に大腸癌、子宮内膜癌をはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する。これまでに第3番染色体上のMLH1遺伝子、第2番染色体上のMSH2、MSH6各遺伝子、第7番染色体上のPMS2遺伝

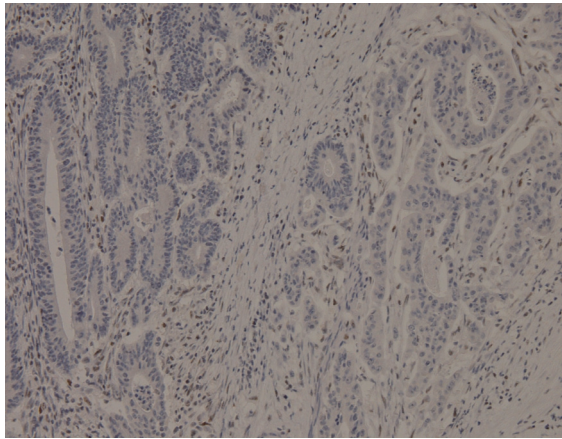


Fig.6a MLH1陰性 ×200

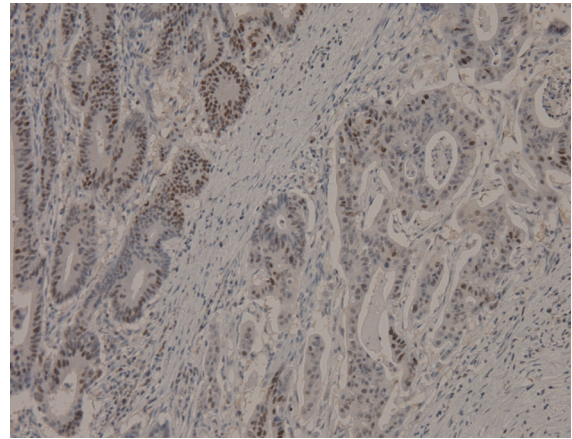


Fig.6c MSH6陽性 ×200

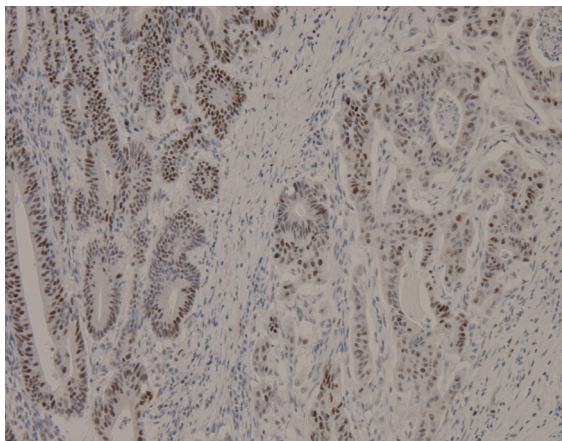


Fig.6b MSH2陽性 ×200

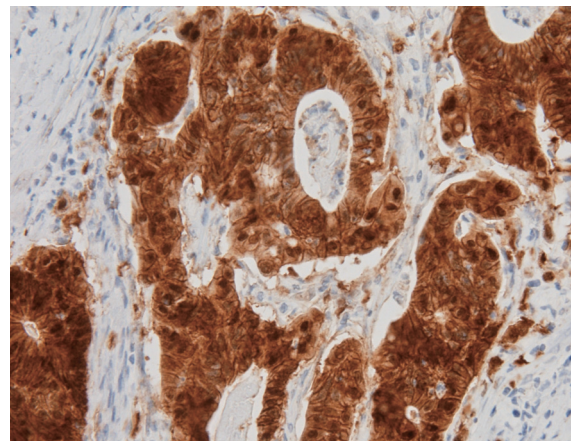


Fig.6d  $\beta$ -catenin 核・細胞質に陽性 ×400

子が原因遺伝子と同定されている<sup>1)-5)</sup>。発癌の分子メカニズムとしてはミスマッチ修復機構に関与している上記のいずれかの遺伝子の片方のアレルに生殖細胞系列変異があり、さらにもう一方のアレルに後天的異常が加わると、ミスマッチ修復機構が損なわれる。それによって腫瘍制御システムやDNA損傷修復反応、アポトーシスなどに関わる遺伝子に変異が誘発され、腫瘍が発生すると考えられている<sup>3)</sup>。名称に関してだが、Lynch症候群と遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer:HNPCC) は同一疾患であり、1990年にHNPCCで統一されたものの大腸以外の悪性腫瘍の発生を考慮し現在ではLynch症候群の名称を用いることが多くなっている。Lynch症候群にみられる大腸癌は、全大腸癌の1～5%と推定されて

おり、若年発癌、多発性 (同時性、異時性) 右側結腸に好発するという特徴がある。また、遺伝的には不完全浸透を呈することも特徴の1つであり、MMR遺伝子に変異を有しても必ずしも発癌はしない。70歳までの累積発癌リスクは大腸癌 (80%)、子宮内膜癌 (20-60%)、卵巣癌 (9-12%)、胃癌 (11-19%)、小腸癌 (2-4%)、胆道癌 (2%)、膵癌 (0.5-3.5%)、腎盂尿管癌 (3-8.5%) と報告されており<sup>1)-5)</sup>、その他脳腫瘍、皮膚腫瘍なども発症する。診断であるが、Lynch症候群の臨床的特徴を有する症例を以下の3段階の手順で確定診断する<sup>3)</sup> (Table 1)。第一次スクリーニングではアムステルダム基準II (Table 2) もしくは改訂ベネスダガイドライン (Table 3) を満たすか確認する。しかし、アムステルダム基準IIを満たしても

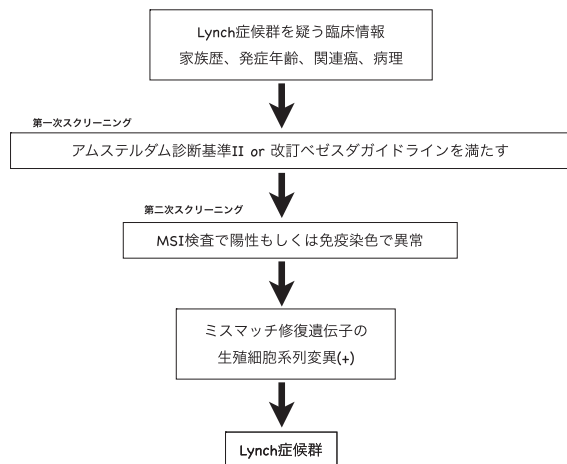


Table 1 : Lynch syndrome の診断基準

### ● Amsterdam診断基準 II (1999年)

3名以上の血縁者がHNPCC関連癌に罹患しており、かつ以下のすべての条件をみたすもの。

- ・ 罹患者の1人は他の2名の第一近親者であること
- ・ 少なくとも継続する2世代による罹患者がいること
- ・ 罹患者の1名は50歳未満で診断されていること
- ・ FAPが除外されていること
- ・ 癌の診断が組織学的に確認されていること

Table 2

### ● 改訂ベセスダガイドライン(2004年)

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には、腫瘍のMSI検査を行うことが推奨される。

1. 50歳未満で診断された大腸癌
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸癌  
あるいはその他のLynch症候群関連腫瘍がある
3. 60歳未満で診断されたMSI-Hの組織学的所見を有する大腸癌
4. 第1近親者が1人以上Lynch症候群関連腫瘍に罹患しており、  
そのうち1つは50歳未満で診断された大腸癌
5. 年齢に関わりなく、第1度あるいは第2度近親者の  
2人以上がLynch症候群と診断されている患者の大腸癌

Table 3

MMR 遺伝子変異は約40%しか同定されない<sup>4)</sup>と報告もあり、アムステルダム基準 II のみではLynch症候群と診断しにくい。本症例では両方の基準を満たしていた。第二次スクリーニングでは腫瘍組織のマイクロサテライト不安定 (MSI:maicrosatellite instability) 検

査、あるいは原因遺伝子産物に対する免疫組織学的検査を行い、高頻度MSI (MSI-H) または免疫染色で異常を確認する。Lynch症候群の腫瘍組織はMSI-Hを示すことが多く、欧米では全大腸癌症例の10~15%<sup>3) 4)</sup>、本邦では6~7%<sup>3) 6)</sup>がMSI-Hを示し、Lynch症候群における大腸癌では90%以上でMSI-Hを示す<sup>3) 5)</sup>。免疫組織化学的検査はMSH2,MLH1,MSH6,PMS2の4種類のMMR遺伝子がコードしている蛋白の腫瘍組織における発現を調べる。MSI検査と免疫組織化学的検査は90%以上の相関が報告されている<sup>7)</sup>。MLH1遺伝子とMSH2遺伝子の変異で80%を占め<sup>3)-5)</sup>、表現型の傾向としてMLH1遺伝子変異には比較的大腸癌が多く、MSH2遺伝子変異には比較的大腸癌以外の関連癌が発生しやすい。MSH6遺伝子の変異の場合MSI-Hを示さず、大腸癌は少なく子宮内膜癌が多いと報告されている<sup>5)</sup>。③確定診断としてMMR遺伝子の生殖細胞系列における病的変異を同定し確定診断に至る。治療に関してだが、Lynch症候群の大腸癌は同時性、異時性を問わず多発する傾向があるので必ず全大腸を検査する必要がある。異時性多発癌発症リスクは10年で16%と高く<sup>4)</sup>、予防的大腸切除(回腸直腸吻合)の適応が議論されてきたが、大腸内視鏡検査によるサーベイランスと腺腫摘除により、異時性多発癌の発生リスク低減と良好な予後が期待できるため<sup>8)</sup>、通常は大腸部分切除が進められている<sup>3)-5)</sup>。補助化学療法に関して、Stage IIではMMR遺伝子異常群での5-FUを用いた補助療法により予後不良の傾向がみられたとする報告もあり<sup>9)</sup>、MSI-Hを示す大腸癌Stage IIは高リスク因子がなければ補助化学療法は行わないとする意見が優位である。Stage III大腸癌では5-FUを用いた補助化学療法によって再発率が減少するのはMMR異常(-)群のみとする報告がある一方<sup>9)</sup>、MMR遺伝子の変異の有無に関係ない<sup>10)</sup>とする報告もある。また、近年

Stage II/IIIを対象に行われたメタアナリシスでは5-FUを含む術後補助化学療法による生存率の上乗せ効果は認められなかった<sup>11) 12)</sup>。上記を考慮し本例においても補助化学療法は施行しなかった。子宮内膜癌、卵巣癌などの婦人科腫瘍に関しては、予防的子宮付臓器切除による有意な発癌リスクの低減が報告されており<sup>13)</sup>、大腸癌などに対して開腹の機会がある場合は予防的切除を検討する必要があると考える。予後としては、MSI-Hを示す大腸癌はMSI陰性の癌と比較して予後良好である。Lynch症候群の腫瘍組織では腫瘍浸潤リンパ球、Crohn様リンパ球反応を多く認めることから、MMR機構の異常によって生じた変異蛋白が免疫系の標的となることがその一因として考えられている<sup>14)</sup>。しかし、Lynch症候群の大腸癌では癌の増大速度が一般大腸癌より早い可能性も指摘されており、サーベイランスは非常に重要となる。Lynch症候群で頻度の高い大腸癌、胃癌、子宮体癌では適切なサーベイランスにより癌死を回避できる可能性が高く、またその他関連腫瘍に関しても障害発生リスクを念頭に、長期にわたるサーベイランスが必要である。

また、本症例は妊娠中に大腸癌を合併したが、妊娠中に消化器癌の合併を認める頻度は少なく、大腸癌の頻度は極めて低い<sup>15)</sup>。一般にその頻度は10万例の妊娠に対して1～2例と報告されている<sup>16)</sup>。本症例では胎外生活可能である妊娠28週以降でのイレウス発症であり、帝王切開を先行できたが、28週以前の場合は判断が非常に難しくなる。妊娠に合併した悪性腫瘍の治療に際しては、様々な因子を考慮し治療法を慎重に検討しなければならない。

## 文 献

- 1) 馬場正三ほか：HNPCC in the year 2000, マイライフ社, 東京, 2000
- 2) 富田尚裕ほか：遺伝性ポリポーシス大腸癌. MyMed 医療電子辞書, 2008
- 3) 大腸癌研究会編：遺伝性大腸癌診療ガイドライン2012年版, 金原出版, 東京, 2012
- 4) Vasen HF et al : Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer) .J Med Genet44 : 353-362, 2007
- 5) Kohlmann W and Gruber S B et al : Lynch Syndrome.Gene Reviews.
- 6) Ishikubo T et al : The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males.Cancer Lett 216 : 55-62, 2004.
- 7) Baudhuin L et al : Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome.Fam Cancer4 : 255-265,2005
- 8) Jarvinen HJ et al : Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology118 : 829-834,2000.
- 9) Sargent DJ et al : Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer.J Clin Oncol28 : 3219-3226,2010
- 10) Sincope FA et al : DNA mismatch repair status and Scolon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy.J Natl Cancer Inst 103 : 863-875,2011
- 11) Des Guetz G et al : Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. Eur J Cancer45:1890-1896,2009
- 12) Des Guetz G et al : Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in

- metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 29 : 1615-1620, 2009
- 13) Schmeler KM et al : Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 354 : 261-269, 2006
- 14) 田中屋宏爾ほか : Lynch症候群の臨床像と診断. *消化器外科* 36:491-499, 2013
- 15) 浅木 茂ほか : 妊娠と消化器癌. *周産期医* 19:350-354, 1989
- 16) 山形 徹一ほか : 妊、産、褥婦の偶発合併症. *現代産婦人科大系* 18. 中山書店, 東京, 1973, p199