

## 大腸癌におけるリンチ症候群のユニバーサルスクリーニング : 京大病院での取り組み

（文責：京都大学医学部附属病院 腫瘍内科 山田 敦）

### 遺伝性大腸癌について

大腸癌は家族の中で多発することが比較的多く、大腸癌全体の～5%程度が遺伝性大腸癌と考えられています。遺伝性大腸癌は癌関連遺伝子の生殖細胞系列変異が原因で発症する大腸癌で、癌を発症しやすい体質、すなわち生殖細胞系列での遺伝子変異は親子など血縁の家族の間で引き継がれる可能性があります。遺伝性大腸癌の特徴として、散发性大腸癌と比べて若年発症で、異時性・同時性の多発が多く、他臓器の重複癌を合併しやすいことなどが知られていません。

### リンチ症候群について

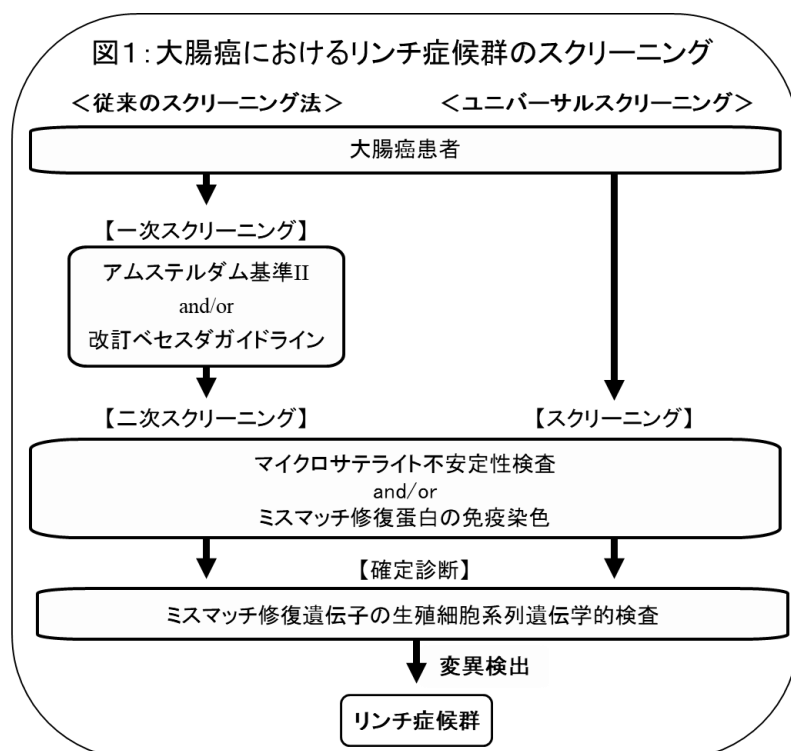
リンチ症候群はミスマッチ修復遺伝子である *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* などの生殖細胞系列での遺伝子変異が原因となる、代表的な遺伝性大腸癌のひとつです。ミスマッチ修復遺伝子の異常によって DNA 複製の際に生じる塩基配列のミスマッチの修復機構が正常に働かなくなるためゲノムワイドに遺伝子変異が蓄積しやすくなり、その結果として発癌につながると考えられています。リンチ症候群に発生した癌は極めて多くの遺伝子変異をもち、腫瘍組織の検査でマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability-high; MSI-H) を示すことが特徴です。

リンチ症候群は遺伝性大腸癌の中でもっとも頻度が高く、大腸癌全体の2～4%を占めるとされています。大腸癌だけではなく子宮体癌を発症することも多く、その他にも胃癌、卵巣癌、小腸癌、胆道癌、膵癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍などのリスクが高くなることが分かっています。同じく遺伝性大腸癌である家族性大腸腺腫症では極めて多数の大腸ポリープの存在により遺伝性疾患であることを容易に疑うことが可能であるのに対して、リンチ症候群は散发性大腸癌との区別が難しいため、拾い上げのためには積極的なスクリーニングが必要です。リンチ症候群では、定期的な大腸内視鏡検査によるサーベイランスが大腸癌による死亡を抑制することが示されており、大腸癌を発症した患者を端緒としてリンチ症候群の家系を拾い上げて、患者だけでなく血縁のキャリアも含めて適切なフォローアップを行うことが重要だと考えています。

### リンチ症候群のスクリーニング方法(図1)

以前からリンチ症候群の一次スクリーニング法としてアムステルダム基準Ⅱや改定ベセスダガイドラインが用いられてきました。アムステルダム基準Ⅱは大腸癌や関連癌の家族歴や発症年齢などから、改定ベセスダガイドラインはそれらに大腸癌の組織学的所見や多発の有無の情報も加えて、リンチ症候群の可能性が高いと考えられる症例を選択するものです。これらの基準を満たす

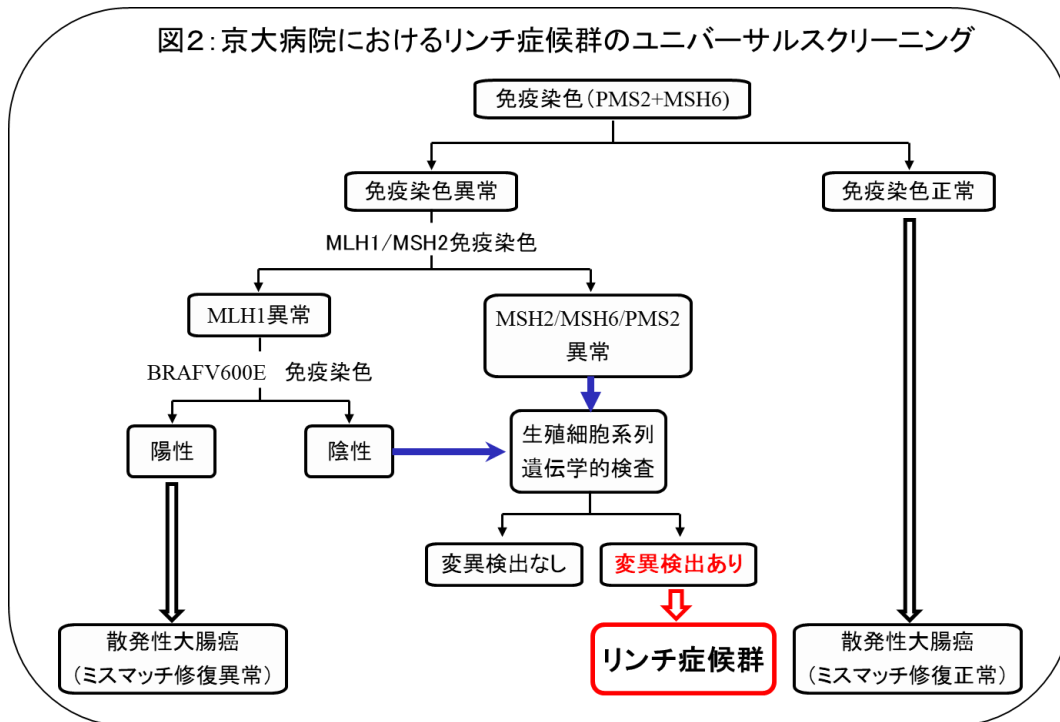
症例に対しては、二次スクリーニングとして癌組織を用いたマイクロサテライト不安定性検査あるいはミスマッチ修復蛋白の免疫染色を行い、異常を示した症例に対してさらに遺伝学的検査を行い生殖細胞系列におけるミスマッチ修復遺伝子の病的変異を認めた場合にはリンチ症候群と診断されます。しかし、この方法ではリンチ症候群患者の10%以上を見落とす可能性があるとの報告もあり、また詳細な家族歴の聴取を臨床現場で広く行うことは実際的ではないなどの課題も指摘されていました。最近では、このような問題点を克服するために大腸癌患者全員に対してマイクロサテライト不安定性検査やミスマッチ修復蛋白の免疫染色を行うリンチ症候群の「ユニバーサルスクリーニング」が提唱され、欧米のガイドラインで推奨されています。



### 京大病院におけるユニバーサルスクリーニングの特徴

京都大学医学部附属病院では2013年7月から改訂ベセスダガイドラインに基づくリンチ症候群のスクリーニングを行ってききましたが、実際にはリンチ症候群の拾い上げはあまり出来ていませんでした。そこで関係する遺伝子診療部、病理診断科、消化管外科、消化器内科、がん薬物治療科（2017年12月より腫瘍内科と改称）の5診療科が協議して、当院で切除され病理診断科で大腸癌と診断されたすべての症例を対象としてミスマッチ修復蛋白の免疫染色検査を行う「ユニバーサルスクリーニング」を行うこととし、2016年1月から開始しています。（図2）

図2：京大病院におけるリンチ症候群のユニバーサルスクリーニング



京大病院での「ユニバーサルスクリーニング」の特徴のひとつは、スクリーニングにミスマッチ修復蛋白などの免疫染色を用いる点です。マイクロサテライト不安定性検査と比較して、免疫染色によるスクリーニングでは異常を示したミスマッチ修復蛋白の種類によって原因遺伝子が推測できる点が大きなメリットです。一方で、すべての大腸癌の病理検査に免疫染色を追加する必要があるため、病理診断科の協力が不可欠です。

「ユニバーサルスクリーニング」では、検査結果によっては対象となる患者の遺伝に関する情報が明らかになる可能性があります。このため、事前のインフォームドコンセントが必須と考えており、当院では大腸癌の治療前に主治医から「ユニバーサルスクリーニング」に関する説明を行っています。免疫染色の結果は、主治医に加えて腫瘍内科の医師がダブルチェックして主治医と遺伝子診療部との橋渡しをすることによって、臨床側から遺伝カウンセリングへのスムーズな連携をはかっています。このように「ユニバーサルスクリーニング」の実施には、関係診療科の協力関係と緊密な連携が重要と考えています。

### まとめ

大腸癌の診療において、リンチ症候群の「ユニバーサルスクリーニング」を行うことが世界的な流れとなってきました。京大病院でも2016年からこの取り組みを開始しており、京都におけるリンチ症候群の患者やキャリアの癌による死亡の減少に寄与したいと考えています。また、当院を含めて日本各地で始まった「ユニバーサルスクリーニング」の試みによって、日本におけるリンチ症候群の実態が明らかになることも期待されます。