

Lynch 症候群における遺伝カウンセリング

植木有紗[†]

IRYO Vol. 70 No. 8 / 9 (376-380) 2016

【キーワード】 Lynch 症候群, 遺伝性腫瘍, 大腸癌, 子宮体癌

はじめに

Lynch 症候群は1971年, Henry Lynch らにより提唱された「癌家系症候群」の診断基準がもととなり, 「Lynch 症候群」または「遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC)」と称されている。ただし現在では, 大腸癌以外にも多種の癌が関連するため, HNPCC よりも Lynch 症候群の呼称が用いられることが多い。Lynch 症候群家系では大腸癌, 子宮体癌, 小腸癌, 尿管癌, 腎盂癌などさまざまな癌の生涯リスクが増加し, しかも若年発症が多い (GeneReviews; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>. 表 1). 全大腸癌の 1-5% が Lynch 症候群に関連すると考えられる。Lynch 症候群については本邦において遺伝性大腸癌診療ガイドラインがすでに出版され詳細に述べられている。これによると大腸癌の70歳までの発症リスクは男性では54-74%, 女性では30-52%とされている¹⁾。大腸癌は右側結腸に多く発生し, しばしば多発性(同時性あるいは異時性多重癌)であることが特徴的である。また Lynch 症候群の女性では, 子宮内膜癌の生涯発症リスクは60%に達する。

表 1 Lynch 症候群における70歳までの累積癌発症罹患率

発生部位	一般集団 罹患率	Lynch 症候群 (MLH1 and MSH2 heterozygotes)	
		罹患率	発症平均年齢
大腸	4.80%	52% - 82%	44 - 61歳
子宮体部	2.70%	25% - 60%	48 - 62歳
胃	< 1%	6% - 13%	56歳
卵巣	1.40%	4% - 12%	42.5歳
胆管	< 1%	1.4% - 4%	Not reported
尿路系	< 1%	1% - 4%	~55歳
小腸	< 1%	3% - 6%	49歳
脳・中枢神経	< 1%	1% - 3%	~50歳
皮脂腺	< 1%	1% - 9%	Not reported

Lynch 症候群では一般集団に比較して, 癌罹患率は高く, また若年発症の傾向があることが知られている。(GeneReviews より)

原因遺伝子と発症機序

Lynch 症候群は MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 などの DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子群の生殖細胞変異と関連し, 常染色体優性遺伝形式をとる。Lynch 症候群では, MMR 遺伝子の

国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター・産婦人科 † 医師
 著者連絡先: 植木有紗 国立病院機構東京医療センター 臨床遺伝センター・産婦人科
 〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1
 e-mail: aueki@ntmc-hosp.jp
 (平成28年6月27日受付, 平成28年7月22日受理)

Genetic Counseling in Lynch Syndrome
 Arisa Ueki, NHO Tokyo Medical Center
 (Received June. 27, 2016, Accepted July. 22, 2016)

Key Words: Lynch syndrome, hereditary cancer, colorectal cancer, endometrial cancer

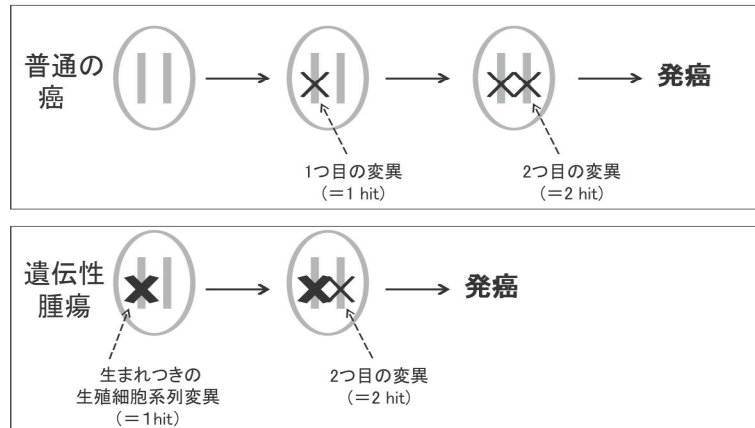


図1 発癌機序 (2hit theory)

Knudsonにより提唱されたモデル。通常は1対の正常アレルの両方に変異がおこることによって癌化が引き起こされるが、遺伝性腫瘍では片方のアレルに変異をもって生まれてくるため(生殖細胞系列変異)、もう一方の正常アレルに変異などの異常がおこるだけで癌化が引き起こされる。

片方のアレル(対立遺伝子)に生殖細胞系列の失活性変異があり、それに続いてもう一方の正常アレルに変異などの異常がおこると癌化が引き起こされる(2hit theory: 図1)。MMR系の2ヒットにより機能低下している癌細胞は、特徴的にゲノム中の数塩基を単位とする反復配列(マイクロサテライト)の複製に異常をきたす。この形質はマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)と呼ばれる。ただしMSIはDNA塩基配列の変化を伴わないDNAのメチル化といった、エピジェネティックな変化にともない散発的に発生することもある。一般にMSI陽性癌患者の転帰については、MSI陰性癌患者に比べると全般に良好であることが示唆されている。

表2 アムステルダム基準Ⅱ (1999) (文献2)より引用

1. 家系内に少なくとも3名のHNPCCに関連した腫瘍(大腸癌、子宮癌、小腸癌、尿管あるいは腎盂の癌)が認められること
2. そのうちの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
3. 少なくとも2世代にわたって発症していること
4. 少なくとも1名は50歳未満で診断されていること
5. 家族性大腸腺腫症が除外されていること
6. 腫瘍の組織学的診断が確認されていること

Lynch症候群の第1次スクリーニングとして用いられる。全大腸癌の1.2%がアムステルダム基準Ⅱを満たす。またLynch症候群家系のなかで、アムステルダム基準Ⅱを満たす家系は41%と報告されている。

● Lynch 症候群を疑ったら

第1次スクリーニングに用いられるLynch症候群の臨床診断基準(アムステルダム基準Ⅱ²⁾・改訂ベセスダガイドライン³⁾)を示した(表2, 3)。これらの臨床診断基準を参考に、50歳未満の大腸癌患者や多重・多発癌、家系内での癌既往歴から疑われ

表3 改訂ベセスダガイドライン (2004) (文献3)より引用

1. 50歳未満で診断された大腸癌
2. 年齢に関係なく、同時性もしくは異時性の大腸癌もしくはLynch症候群関連腫瘍^{*1}の発症
3. 60歳未満に診断されMSI-H組織所見^{*2}を呈する大腸癌
4. 一度近親者の1人以上に大腸癌とLynch症候群関連腫瘍を発症した者がいて、そのうちの少なくとも1人以上は50歳以前に発症
5. 年齢に関係なく大腸癌と診断された者が一度近親者および二度近親者のうちに2名以上いる

※1: Lynch症候群関連腫瘍: 結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膀胱癌、腎盂・尿管癌、胆管癌、脳腫瘍(通常は膠芽種)、Muir-Torre症候群における皮脂腺腫(Sebaceous gland adenoma)や角化棘細胞腫(Keratoachantoma)、小腸癌
 ※2: 腫瘍浸潤リンパ球の存在、クローン(Crohn)様リンパ球反応、粘液性/印環癌分化腫瘍増殖像

Lynch症候群の第1次スクリーニングとして用いられるが、前提として大腸癌罹患者であることが要件である。全大腸癌患者の約1/4が改訂ベセスダガイドラインを満たす。Lynch症候群家系の中で、改訂ベセスダガイドラインを満たす家系は89%と報告されており、より多くのLynch症候群を拾い上げられるが、散発性大腸癌でも改訂ベセスダガイドラインを満たすものが少なくなく、注意を要する。

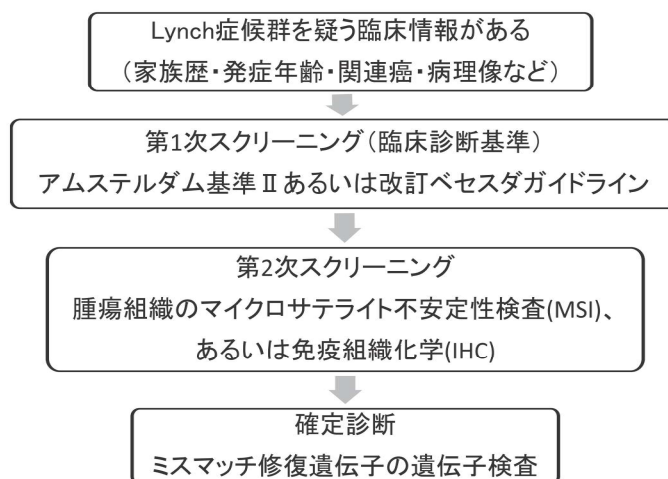


図2 Lynch 症候群診断の流れ
Lynch 症候群を疑った場合、これらの流れで検査を行い確定診断に至る。

る場合に、患者の意思を確認した上で MSI 検査や専門家へのコンサルトを検討する。ただしアムステルダム基準Ⅱは癌の家族歴に基づいた Lynch 症候群の臨床診断基準であるが、すべての Lynch 症候群家系がこれらの診断基準を満たすわけではない。

具体的にはまず MSI 検査または免疫組織化学 (IHC) 検査を実施する (図2)。MSI 検査 (図3A) の実施にあたっては、事前に Lynch 症候群の可能性について説明し、結果が陽性 (MSI-H) であった場合には、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査が受けられる機会を提供する必要がある。MSI 検査は保険診療で行うことができ、3割負担の場合の自己負担額は6,000円である (2016年6月現在)。

免疫組織化学的検査 (図3B) の結果、MMR 蛋白発現の消失が示唆され、その後の遺伝学的検査で MMR 遺伝子の生殖細胞系列変異が認められた場合

(図3C) に、Lynch 症候群と診断される。MSI-H の場合に、MMR 遺伝子の変異が検出される割合は少なくとも20-50%程度と考えられる。近年は大腸癌と診断された全例を対象に MSI/IHC による検査を行うユニバーサルスクリーニングという考え方も出てきている。

MSI 検査の結果が陰性 (MSI-L および MSS) であれば、Lynch 症候群の遺伝子診断で変異が同定される可能性は少ないものと考えられるが、遺伝学的検査の結果の解釈については注意が必要である。したがって、すでに癌に罹患している場合には、今後も他部位の癌に対するサーベイランスが重要であることを説明する必要がある。MMR 遺伝子の生殖細胞系列の遺伝学的診断を実施する場合、検査は自費となり、遺伝カウンセリングは検査の前後に行われるべきである。

表4 Lynch 症候群に対する主な関連腫瘍のサーベイランス (文献1) より引用)

部位	検査方法	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡	20-25歳	1-2年
子宮・卵巣	婦人科検診、 経膈超音波・ 吸引生検	30-35歳	1-2年
胃	上部消化管内視鏡	30-35歳	1-2年
胆道・膵	腹部超音波	30-35歳	1-2年
尿路	検尿・尿細胞診	30-35歳	1-2年

Lynch 症候群関連腫瘍の生涯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。

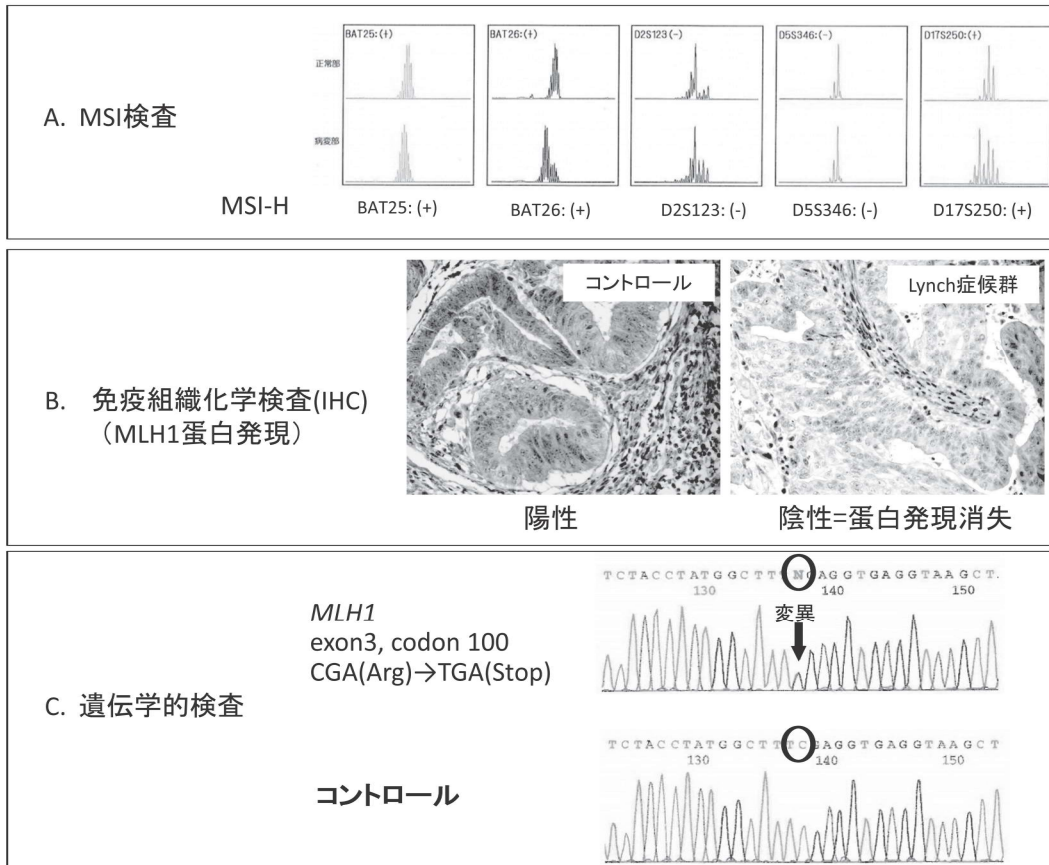


図3 Lynch 症候群の検査 (例)

- A) MSI 検査：アメリカの国立癌研究所 (National Cancer Institute: NCI) による MSI 解析を行うべきマイクロサテライトのうち2つ以上に MSI を認める腫瘍は MSI-high (MSI-H), MSI を全く認めない腫瘍は microsatellite stable (MSS), 1つだけに MSI を認める腫瘍は MSI-low (MSI-L) と分類される。ここでは NCI より推奨されている5つのサテライトマーカーのうち、3種類 (BAT25, BAT26, D17S250) について、正常組織と腫瘍組織でマイクロサテライト長が異なり、MSI-H と判定される。
- B) 免疫組織化学検査 (IHC)：Lynch 症候群により発症した腫瘍では、MMR 遺伝子変異によって蛋白発現が消失する。ここではコントロールにおいて MLH1 蛋白発現がみられるが、腫瘍部位では消失する。
- C) 遺伝学的検査：確定診断のために患者血液を用いて、MMR 遺伝子の生殖細胞系列変異を直接検査する。ここでは MLH1 上にナンセンス変異を認め、正常蛋白が産生されていないことがわかる。

サーベイランス

Lynch 症候群のサーベイランスについて、遺伝性大腸癌診療ガイドラインにて推奨される検査¹⁾が記載されているが (表4), すべてに十分なエビデンスがあるわけではない。さらに家系に発症している癌の種類や発症時の年齢等を参考にしながら個別に対応することも必要である。

遺伝カウンセリングの実際

遺伝性腫瘍を疑われる患者の診察に際しては、まず遺伝カウンセリングを行い、遺伝学的検査のメリット・デメリットなどを説明した上で、希望があれ

ば遺伝学的検査を行う。

遺伝学的検査の結果は癌の予防や早期発見において有力な情報になりうるが、患者側に結果を利用する意思があり、検査自体を自発的に望んでいることが遺伝学的検査を実施する際の必須条件である。検査前の遺伝カウンセリングでは、発端者と家族の正確な病歴聴取を行い少なくとも3世代にわたる完全な家系図を作成する。その際には遺伝性腫瘍に特徴的な症状の有無、発症年齢、多重多発癌の有無、家系内の複数の癌罹患者の存在に注意する。家系図を作成することで、家族歴による正確なリスク評価だけでなく、家系内構成員のどの範囲まで検査結果を利用できるのかを情報提供できる。そして検査の結果に応じて患者と家系構成員にはどのような医学的

管理が勧められるかを、あらかじめ説明すべきである。また検査結果を知った後の感情の変化、遺伝子による差別に対する不安、リスクのある家系構成員に検査結果を伝える方策といった倫理的あるいは心理社会的な問題についても焦点を当てるべきである。これらの情報を総合して、最終的に患者自身が遺伝学的検査を受けるかどうかを決断する補助的な役割が遺伝カウンセリングに求められる。

検査後の遺伝カウンセリングでは、検査結果に基づき癌の発症を見逃さないためのスクリーニングや定期検査（サーベイランス）の手段などについて話し合う。リスクのある家系構成員と結果を共有することの重要性や、遺伝形式が常染色体優性遺伝であり次世代に伝わる確率は50%であるが、不完全浸透であるため発症しない可能性についても患者に言及すべきである。また、遺伝学的検査の結果、uncertain（病的かどうか未確定）、学術的には「variant of uncertain significance: VUS」が検出される可能性がある。検査を行う前には、VUSが検出される可能性など検査の限界について説明しておく必要がある。

本邦では、Lynch症候群に対する遺伝カウンセリング、遺伝学的検査（MSIを除く）は保険収載されておらず、自費診療となっている（2016年6月現在）。

🍊 おわりに

今後実臨床でも重要性を増していくと思われる遺伝性腫瘍の分野については、遺伝情報を取り扱うということに細心の注意を払いつつ、予防的措置や治療選択に有益な情報となりうることも理解して、診療の際に家族歴や既往歴聴取を行うことが重要だと考えられる。遺伝学的検査を実施する場合には、遺伝性腫瘍を対象とする遺伝相談外来を設置している施設と連絡を取りながら進めることが推奨される。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

【文献】

- 1) 大腸癌研究会編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン. 2012年版. 東京：金原出版；2012.
- 2) Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000；18：81S-92S.
- 3) Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004；96：261-8.