
 話 題

大腸疾患の臨床と分子生物学

京都大学医学研究科腫瘍外科学 小野 寺 久

Vogelstein の “Genetic alterations during colorectal tumor development” と題する論文が1988年に発表されて以降、大腸腫瘍の分子生物学的研究は飛躍的に発展した。この論文の価値は、大腸癌がいかに発生し発展していくかを明らかにしただけではなく、臨床医が大腸腫瘍の治療を行うにあたって、その基礎となる分子生物学を理解することが必須であることを喚起した点にある。

大腸には以前から家族性大腸ポリポシスという優生遺伝の疾患が存在したが、外科の対象としてはその手術法が取りあげられるのみであった。この疾患が第5染色体長腕に位置する APC 遺伝子の変異により引き起こされるという発見は、その後の大腸腫瘍分子生物学の礎を築くものであった。一方 Wartin や Lynch らの粘り強い臨床研究により遺伝性非ポリポシス性大腸癌 (HNPCC) の概念が確立し、それらが DNA ミスマッチ修復遺伝子の関与によることも明らかにされた。

癌が遺伝子変異による疾患であることが明らかにされるにつれ、臨床の現場で新たな難題が生じてきた。1993年イギリスで生じた議論がその端的な例である。スコットランドに住む45歳の Hazel Matheson とその2人の妹が、1991年に健全な乳房と子宮・卵巣を切除したことが明らかになると、その医療行為の倫理性について国民的議論が沸騰した。この経緯は以下の通りである。1970年代に彼女らの3人の叔母が卵巣癌で次々に無くなり、悲嘆にくれた葬式を何度も目の当たりに見た姉妹は、癌家系としての恐怖を漫然と抱くようになった。Hazel は看護婦でありその当時2人の子供がいたが、家系図を詳細に調べるとさらに何人かが卵巣癌で死亡したことが判明。それ故に、姉妹は30代の若さで健全な子宮と卵巣を切除する覚悟をし、1980年に手術を敢行した。悲劇はしかしこれで終焉はしなかった。1990年に姉妹の末の妹が乳癌に罹患したのである。彼女らは、癌が遺伝子の病気であるとする研究の急速な進歩を理解し、主治医と度重なる話し合いをもった後に、両側の健康な乳房を切除することを決意し、次々に手術を受けたのである。

こうした例は当時は極端な問題ととらえられていたが、最近の医療現場では少しずつ現実の話題に上ってくる。たとえば HNPCC の治療をいかに進めるかはすぐにもわれわれ臨床医に突きつけられる問題である。この疾患は、常染色体の優生遺伝を示し、一般の大腸癌に比べ¹⁾大腸癌の発症年齢が若い²⁾、40歳以下の患者が多い³⁾、大腸多発癌の率が高い⁴⁾、大腸以外の他の臓器との重複癌の率も高い⁵⁾、右側大腸(盲腸、上行結腸、横行結腸)の癌の率が高い、という特徴を示す。全大腸癌症例のうち HNPCC の占める割合は4-10%とされ、京大第一外科でも33家系を経験している。

さてこの症例に対してどのような手術を選択するのが適切なのであろうか。従来ならば結腸切除が標準であったが、若年性発癌や大腸多発癌のリスクが高い HNPCC の場合、複数回の手術を避

 HISASHI ONODERA: Clinics and molecular biology in colorectal diseases

Assistant Professor of Department of Surgery & Surgical Basic Science

Key words: Molecular biology, Cancer family, Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), Genetic diagnosis

索引用語: 分子生物学, 癌家系, 遺伝性非ポリポシス大腸癌, 遺伝子診断

け、いつ終わるとも知れない頻回の検査から免れるためにも結腸全摘・回腸直腸吻合が選択されるべきであるとの意見もある。また女性においては予防的な子宮全摘・両側付属器切除が勧められるとの主張もある。ただ正常組織の予防的切除においては術後 QOL が低下するのは確実であり、FAP などの場合とは異なり残存大腸の発癌率が明らかでない現状では、予防的結腸全摘や大腸全摘術を行うことに対しては、慎重を期さなければならない。以前にも増して外科主治医の知識、患者との信頼関係、正確な判断力が求められる時代に変遷して来ている。

大腸疾患の領域で、疾患の分子生物学的背景が明らかになってくると、その対象は本人や現在だけでなく、家族や未来にも影響を及ぼす一面をもって来る。また、遺伝・遺伝子の問題は慣習や行政など社会の営みと深く関わりを持つ一方、個人の人格や人生観といったプライバシーの根源にも抵触する危険性を孕んでいるともいえる。京都大学ではこうした問題を専門的に解決するために遺伝子診療相談室が開設され（他には信州大学のみである）、個々の症例に対する指針を提示するとともに、遺伝子情報を有効かつ安全に活用するため欠かせない倫理・法律・社会・心理などの諸問題を研究し、家系調査・カウンセリングの方法を充実させるシステムを築き上げつつある（インターネットに“いでんネット”のホームページが開設されている）。われわれは今後大腸疾患の診断と治療に新しい標準体系を確立して行くだけでなく、その社会的・倫理的基盤の発信基地となるべく研究を推進していく決意である。

原因遺伝子の発見に伴う遺伝子診断の導入は、文字通り今後の大腸疾患サーベイランスのあり方を大きく変える可能性があり、発症前診断への門戸も開かれようとしている。情報化社会に生きる21世紀の臨床医には、数多くの情報を単純に解釈するのではなく、知性とヒューマニズムによる“Translation”を通じて患者に還元する高潔な倫理性も求められるのである。

文 献

- 1) Vogelstein B, Fearon EA, Hamilton S, et al.: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N. Engl. J. Med.* 319: 525-532, 1988.
- 2) Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 12: 546-555, 1913.
- 3) Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al.. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-An update review. *Gastroenterology* 104: 1535-1549, 1993.
- 4) Mecklin JP, Jarvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 36: 927-929, 1993.
- 5) WHO: Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services, 1998.