

## 尿管癌を契機にリンチ症候群と診断された1例

小林 元気, 高柳 明夫, 進藤 哲哉, 橋本 浩平  
 小林 皇, 福多 史昌, 田中 俊明, 舛森 直哉  
 札幌医科大学医学部泌尿器科学講座

A CASE OF DIAGNOSED LYNCH SYNDROME  
 IN A PATIENT WITH URETERAL CANCER

Genki KOBAYASHI, Akio TAKAYANAGI, Tetsuya SHINDO, Kohei HASHIMOTO,  
 Ko KOBAYASHI, Fumimasa FUKUTA, Toshiaki TANAKA and Naoya MASUMORI  
*The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine*

Lynch syndrome (LS) is an autosomal dominant genetic disorder in which tumors are known to develop at an early age. Upper tract urothelial carcinoma is one of the tumors related to Lynch syndrome. A 49-year-old woman visited a urologic clinic due to left abdominal pain. She had a history of ovarian cancer. Her mother had a history of colorectal cancer and renal pelvic cancer, and her grandmother had had colorectal cancer. After detailed examination, she received laparoscopic left nephroureterectomy and she was pathologically diagnosed with left ureteral cancer. LS was suspected based on her past history, family history, and age. A microsatellite instability (MSI) test gave a positive result, and genetic analysis confirmed a mutation in the MSH2 gene, leading to the diagnosis of Lynch syndrome. Although LS has a high frequency of carcinogenesis, it is thought that an improved prognosis can be achieved by early discovery and treatment of cancer in LS patients. From our case report, we recommend screening of LS in patients with a past/family history, who have had an upper tract urothelial carcinoma. Once LS is diagnosed, the patient should be followed by a planned surveillance of cancer development.

(Hinyokika Kiyō 67 : 229-232, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_67\_6\_229)

**Key words :** Lynch syndrome, Ureteral cancer, Upper urinary tract urothelial carcinoma

緒 言

リンチ症候群は、遺伝性乳癌卵巣癌に次いで頻度の高い遺伝性腫瘍症候群であり、大腸癌を始めとする関連腫瘍を若年で発症することが知られている<sup>1,2)</sup>。また、頻度は高くないが泌尿器科腫瘍を発症することも報告されている<sup>3,4)</sup>。今回、尿管癌の治療中に、既往歴や家族歴からリンチ症候群を疑い、リンチ症候群の確定診断を得た1例を報告する。

症 例

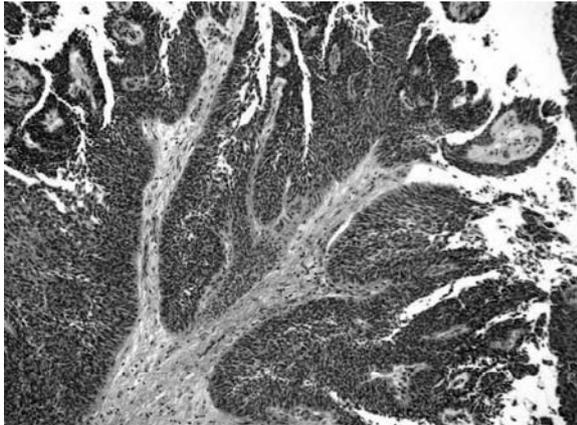
患者：49歳 女性  
 既往歴：右卵巣癌術後（45歳）、肺塞栓症（45歳）、リンパ浮腫（45歳）  
 家族歴：  
 祖母：大腸癌  
 母：大腸癌、腎盂癌  
 父：肝硬変、肝臓癌  
 子供なし  
 現病歴：2018年11月、一過性の左側腹部痛を自覚したため、近医泌尿器科を受診した。Computed tomography (CT) urographyにて左上部尿管に陰影欠損が



**Fig. 1.** This figure shows a filling defect in the ureter indicated by the arrow.

認められたため (Fig. 1), 尿管鏡検査を受けた。尿管鏡では、同部位に乳頭状有茎性腫瘍を認め、腫瘍生検の結果, urothelial carcinoma (UC), low grade, G2, pTaであったため、左尿管癌の加療目的に当科を紹介受診した。

経過：CTおよび病理結果から、左尿管癌 cT2N0M0 と診断し、2019年2月に腹腔鏡下左腎尿管全摘除術および膀胱部分切除術を施行した。病理結果

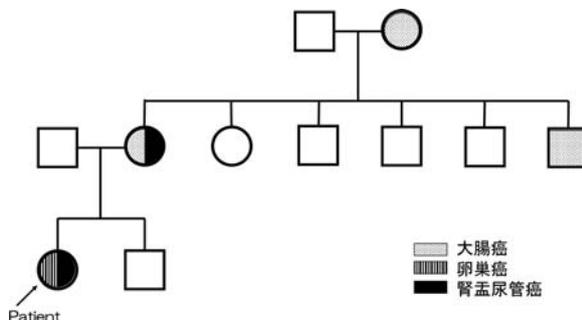


**Fig. 2.** Pathological images showed urothelial carcinoma.

は UC, high grade, G2>G3, pTa, ly0, v0, u-lt0, RM0, pN0 (Fig. 2) であった。

大腸癌や腎盂癌の家族歴があり、若年で右卵巣癌の既往があること、今回の尿管癌の結果から、リンチ症候群の可能性が疑われた。術後、本人へリンチ症候群の可能性を説明し、microsatellite Instability (MSI) 解析を行ったところ、MSI-high の結果であった。そこで、当院遺伝外来へ紹介し、MMR (mismatch repair) 遺伝子解析を行い、MSH2 遺伝子の変異を確認したため、リンチ症候群と確定診断した。患者は、すでに泌尿器科、婦人科での定期診断を受けているため、消化器内科へ紹介して消化器腫瘍のスクリーニングを行ったが、消化器腫瘍は認められなかった。今後も、サーベイランスを継続していく予定である。

リンチ症候群の診断時に、さらに広い範囲で患者の家族歴を確認した (Fig. 3)。母親の末弟に盲腸癌、直腸癌、皮膚癌の既往があり、母方の祖母には直腸癌の既往が確認された。



**Fig. 3.** This figure shows the family tree of the patient. Based on her history of right ovarian cancer, family history of colorectal cancer and renal pelvic cancer, and this ureteral cancer, it was speculated that the patient might have Lynch syndrome.

## 考 察

リンチ症候群は、遺伝性腫瘍症候群の一症候群であり、遺伝性乳癌卵巣癌について頻度が高いと報告されている<sup>1,2)</sup>。常染色体優性遺伝形式をとり、本邦では数万人以上がリンチ症候群であると推察されている。リンチ症候群では大腸癌を始めとする関連腫瘍 (子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、小腸癌、肝胆道系癌など) の発癌頻度が高く、また若年で発症することがその特徴として知られている。泌尿器腫瘍では腎盂・尿管癌患者の1~5%が、リンチ症候群である可能性が示唆されている<sup>3,4,6,7)</sup>。さらに、前立腺癌の発症リスクとの関連性もメタ解析で示されており<sup>8)</sup>、泌尿器科医も本疾患に関しての一定の知識を持つ必要があると考えられる。原因遺伝子として、ミスマッチ修復 (MMR : mismatch repair) 遺伝子に属している *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* などが現在までに同定されている<sup>5)</sup>。MMR 遺伝子が異常を来たすことにより、DNA 複製時のミスマッチ修復機能が低下・欠損し、DNA に変異が蓄積され、細胞の癌化が誘発されると考えられている。

リンチ症候群の診断には、3つのステップで診断す

**Table 1.** A, shows the Amsterdam II criteria, B, the revised Bethesda guidelines. Since this case fulfilled two criteria, Lynch syndrome was suspected.

A	
アムステルダム基準II	
少なくとも3人の血縁者がリンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、以下のすべてを満たしている。	
1.	1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である。
2.	少なくとも連続する2世代で罹患している。
3.	少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている。
4.	腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。
5.	家族性腺腫性ポリポーシスが除外されている。
B	
改訂ベセスダガイドライン	
以下の項目のいずれかを満たす患者には、腫瘍のMSI解析が推奨される。	
1.	50歳未満に診断された大腸癌。
2.	年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性の大腸がんあるいはその他のリンチ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度近親者が1人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、その内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人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。

ることが推奨されている<sup>9)</sup>。まず, 1次スクリーニングとして, アムステルダム基準Ⅱ<sup>10)</sup> (Table 1A) もしくは改訂ベセスダガイドライン<sup>11)</sup> (Table 1B) を満たしているかを確認する。続いて, 2次スクリーニングとして MSI 検査を行い, MSI-high を確認する。他の2次スクリーニング法として, 免疫組織学的検査で MMR 遺伝子がコードしている MMR タンパクの発現低下を確認する方法もあるが, 本邦では MSI 検査のみが保険収載されている。最終的に, MMR 遺伝子の解析を行い, 病的変異の検出を行うことでリンチ症候群の確定診断となる。最終的な遺伝子検査は保険収載されておらず, 現状では自己負担での検査となっている。

近年, すべて (あるいは70歳以下) の大腸癌や子宮内膜癌症例に対して, 2次スクリーニングを行うことが, 本症例の診断に関し感度と費用対効果の高い方法として推奨されている<sup>12)</sup>。また Ju らは, 上部尿路癌の1~3%が本疾患と推定し, 病理学的・統計学的に本疾患の推測が難しいことから, 上部尿路癌に関してもすべての症例にリンチ症候群のスクリーニングを推奨している<sup>7)</sup>。

リンチ症候群と診断された患者に対しては, 計画的なサーベイランスが推奨されている (Table 2)<sup>13)</sup>。早期の発見・診断・治療により大腸癌罹患率・死亡率を大幅に抑制する効果が示されている<sup>2)</sup>。一方で, 泌尿器関連腫瘍に関しては, 統一されたサーベイランス方法, スクリーニング方法は示されておらず, 予後の改善についても証明されていないため, 通常の腫瘍と同様にフォローを行うしかないのが現状である。しかし, 泌尿器腫瘍の患者にも一定頻度でリンチ症候群の患者が含まれていることが考えられるため, 本疾患を念頭におき, 疑わしい症例にはリンチ症候群のスクリーニング検査を行うことが重要と考えられる。

ただし遺伝情報は重大な個人情報であり, その性質から検査や診断を実施する際に十分な配慮が必要であ

る。検査実施に際し, 検査の意義や目的の説明を行い, 結果が得られた後の状況や, 検査結果が血縁者に影響を与える可能性があることなどについても説明し, 意思決定できるように支援する必要がある<sup>14)</sup>。本症例においては, 術後にリンチ症候群について詳細な説明を行い, MSI 解析の了承を得た。また患者支援のため遺伝外来にて遺伝カウンセリングが行われている。

子供のリンチ症候群スクリーニング時期についての文献は検索した限りないが, リンチ症候群患者において関連腫瘍のサーベイランスの開始時期は, 大腸癌で20~25歳, その他の癌で30~35歳が推奨されている<sup>13)</sup>。そのため子供については, 20歳以降にリンチ症候群のスクリーニング検査を検討する必要があると考えられるだろう。

リンチ症候群患者を早期発見し, サーベイランスを行うことで, 関連腫瘍の早期診断・治療が可能となり, 予後の改善に寄与することができると思われる。

## 結 語

尿管癌を契機にリンチ症候群と判明した症例を経験した。若年で既往歴や家族歴がある上部尿路癌症例においては, リンチ症候群の可能性も念頭において診療にあたる必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Lynch HT and de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* **348**: 919-932, 2003
- 2) 稲田麻里, 野村文夫, 山口和也, ほか: 遺伝性腫瘍症候群; リンチ症候群と予防医学. *調研ジャーナル* **8**: 4-14, 2019
- 3) Roupret M, Yates DR, Comperat E, et al.: Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* **54**: 1226-1236, 2008
- 4) Goldberg H, Wallis CJD, Klaassen Z, et al.: Lynch syndrome in urologic malignancies-what does the urologist need to know? *Urology* **134**: 24-31, 2019
- 5) Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M, et al.: Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: old lessons and current challenges. *Oncol Lett* **17**: 3048-3054, 2019
- 6) Ito T, Kono K, Eguchi H, et al.: Prevalence of Lynch syndrome among patients with upper urinary tract carcinoma in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol* **50**: 80-88, 2020
- 7) Ju JY, Mills AM, Mahadevan MS, et al.: Universal Lynch syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol* **42**: 1549-1555, 2018
- 8) Ryan S, Jenkins MA and Win AK: Risk of prostate

**Table 2.** Lynch syndrome requires planned surveillance, which has been shown to reduce the morbidity and mortality of colorectal cancer. However, no improvement in prognosis has been demonstrated for urothelial cancer.

部位	検査方法	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡検査	20-25歳	1-2年
子宮・卵巣	経膈超音波断層法, 子宮内膜組織診, 子宮内膜組織診, 血清 CA125	30-35歳	半年-1年
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡検査	30-35歳	1-2年
尿路	検尿・尿細胞診	30-35歳	1-2年

- cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **23**: 437-449, 2014
- 9) Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, et al.: Tumor microsatellite instability and clinicopathologic features in Iranian colorectal cancer patients at risk for Lynch syndrome. *J Res Med Sci* **20**: 154-160, 2015
  - 10) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al.: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* **116**: 1453-1456, 1999
  - 11) 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* **96**: 261-268, 2004
  - 12) Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, et al.: Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer* **124**: 3145-3153, 2018
  - 13) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al.: Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* **62**: 812-823, 2013
  - 14) 医療における遺伝医学的検査・診断に関するガイドライン, 2011

(Received on August 20, 2020)

(Accepted on March 2, 2021)