

遺伝性非ポリポーシス大腸癌に異時性両側 上部尿路癌と膀胱癌を合併した1例

山田 祐介¹, 上田 康生¹, 樋口 喜英¹, 鈴木 透¹
丸山 琢雄¹, 近藤 宣幸¹, 野島 道生¹, 野田 雅史²
富田 尚裕², 造住 誠孝³, 廣田 誠一³, 山本 新吾¹

¹兵庫医科大学泌尿器科, ²兵庫医科大学下部消化管外科, ³兵庫医科大学病院病理部

METACHRONOUS UROTHELIAL CANCER IN BILATERAL UPPER URINARY TRACTS AND BLADDER ASSOCIATED WITH HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER

Yusuke YAMADA¹, Yasuo UEDA¹, Yoshihide HIGUCHI¹, Toru SUZUKI¹,
Takuo MARUYAMA¹, Yoshinobu KONDOH¹, Michio NOJIMA¹, Masashi NODA²,
Naohiro TOMITA², Masataka ZOZUMI³, Seiichi HIROTA³ and Shingo YAMAMOTO¹

¹The Department of Urology, Hyogo College of Medicine

²The Department Lower Gastrointestinal Surgery, Hyogo College of Medicine

³The Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

A 40-year-old man had undergone right hemicolectomy and sigmoidectomy under the diagnosis of ascending and sigmoid colon cancer and right nephroureterectomy under the diagnosis of right ureteral cancer, in 1997 and in 2002, respectively. In 2007, He visited our hospital with a complaint of bloody stool and hematuria. Colon fiberoscopy, ureteropelvicoscopy and cystoscopy demonstrated colon cancer, left renal pelvis cancer and bladder cancer, respectively, as diagnosed by biopsies, followed by restorative colectomy, left nephroureterectomy and cystectomy. The final histopathological examination showed well differentiated adenocarcinoma (pSM) in the colon, and urothelial carcinoma in the left renal pelvis (pT2) and the bladder (pT1). Since his uncle and elder brother had suffered from stomach cancer and colon cancer, respectively, he was diagnosed with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC: Lynch syndrome). He has been well doing without recurrence for 3 years after the surgery.

(Hinyokika Kyo 57 : 559-563, 2011)

Key words : HNPCC, Urothelial carcinoma, Lynch syndrome

緒 言

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) は家系内に大腸癌, 子宮体癌, 卵巣癌, 小腸癌, 尿路上皮癌, 胃癌などが好発する常染色体優性遺伝疾患である。今回, われわれは HNPCC に合併した異時性尿路上皮癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 40歳, 男性

主訴: 無症候性肉眼的血尿

家族歴: 父肺癌, 伯父胃がん (50代), 兄 glioblastoma および直腸癌 (40代)

既往歴: 1997年他院で盲腸癌, S字結腸癌にて右半結腸切除術・S字結腸切除術施行。2002年他院で右尿管癌に対し右腎尿管摘除術施行後 (urothelial carcinoma, G2, pT1), 2年の経過観察後に lost follow up

となっていた。

現病歴: 2007年12月血便に対する精査目的で当院消化器内科に入院中, 無症候性肉眼的血尿を認めたため当科へ紹介受診した。

現症: 身長 180 cm, 体重 80 kg, 表在リンパ節は触知せず, 腹部に手術痕を認めた。

検査所見: 末梢血, 生化学検査に異常を認めず。尿検査: 蛋白 (-), 糖 (-), 尿沈渣: RBC 100/hpf, WBC 1~4/hpf, 尿細胞診 class II。

画像・内視鏡所見: 下部消化器内科による内視鏡にて残存結腸に複数の隆起性病変が認められた (Fig. 1)。IVPにて左下腎杯に filling defect を認め (Fig. 2), 膀胱鏡にて三角部から後壁にかけて多発する広基性乳頭状腫瘍を認めた (Fig. 3)。

入院後経過: 上記画像・内視鏡検査の後, 2008年1月に結腸の隆起性病変に対して EMR 施行。病理組織所見としてはいずれも well differentiated adenocarcinoma で, その1つに pSM (粘膜下層浸潤) を認め

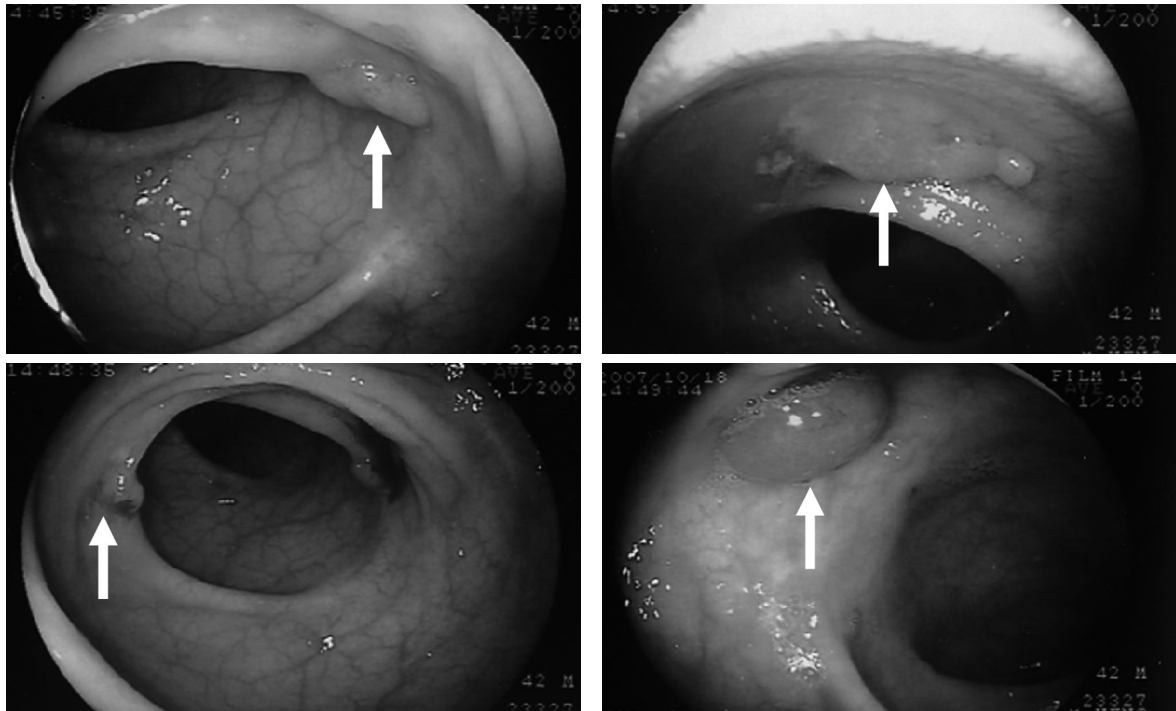


Fig. 1. Colon fiberscopy showed multiple broad-based tumors at the colonic remnant (arrows).



Fig. 2. IVP demonstrated a filling defect at the left renal pelvis (arrow).

た (Fig. 4A). 引き続いて左腎盂腫瘍、膀胱腫瘍に対しそれぞれ左尿管鏡下腎盂腫瘍生検と TURBT を施行し、左分腎尿細胞診は class V、左腎盂腫瘍は urothelial carcinoma, G2, pTa, 膀胱腫瘍は urothelial carcinoma, G2>G3, pT1, INFβ (Fig. 4B) であった。家族歴、臨床経過より HNPCC における異時性尿路上皮癌と診断 (左腎盂癌: cTa/1N0M0, 膀胱癌: cT1N0M0) した。HNPCC による異時性尿路腫瘍であり、今後再発する可能性が高いため、患者本人と十分なインフォームドコンセントを行い、左腎尿管

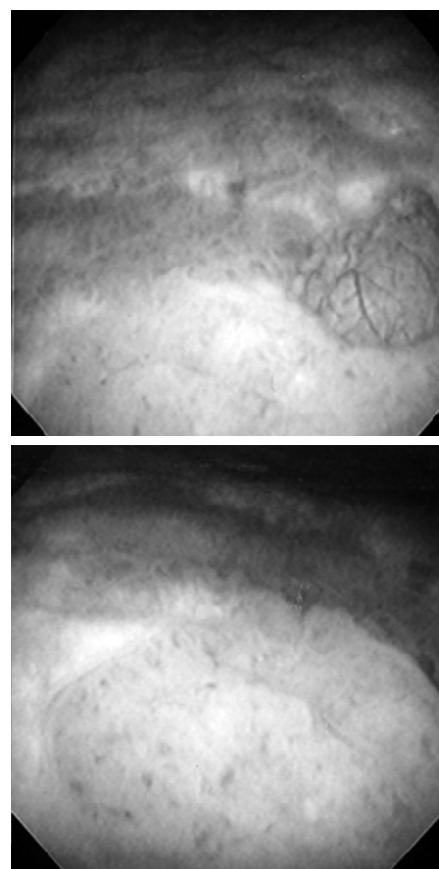


Fig. 3. Cystoscopy showed multiple papillary tumors at the trigone and posterior wall of bladder.

摘除術および根治的膀胱摘除術 (残存尿路全摘除術) と残存結腸摘除術を予定した。術後透析が必須となる

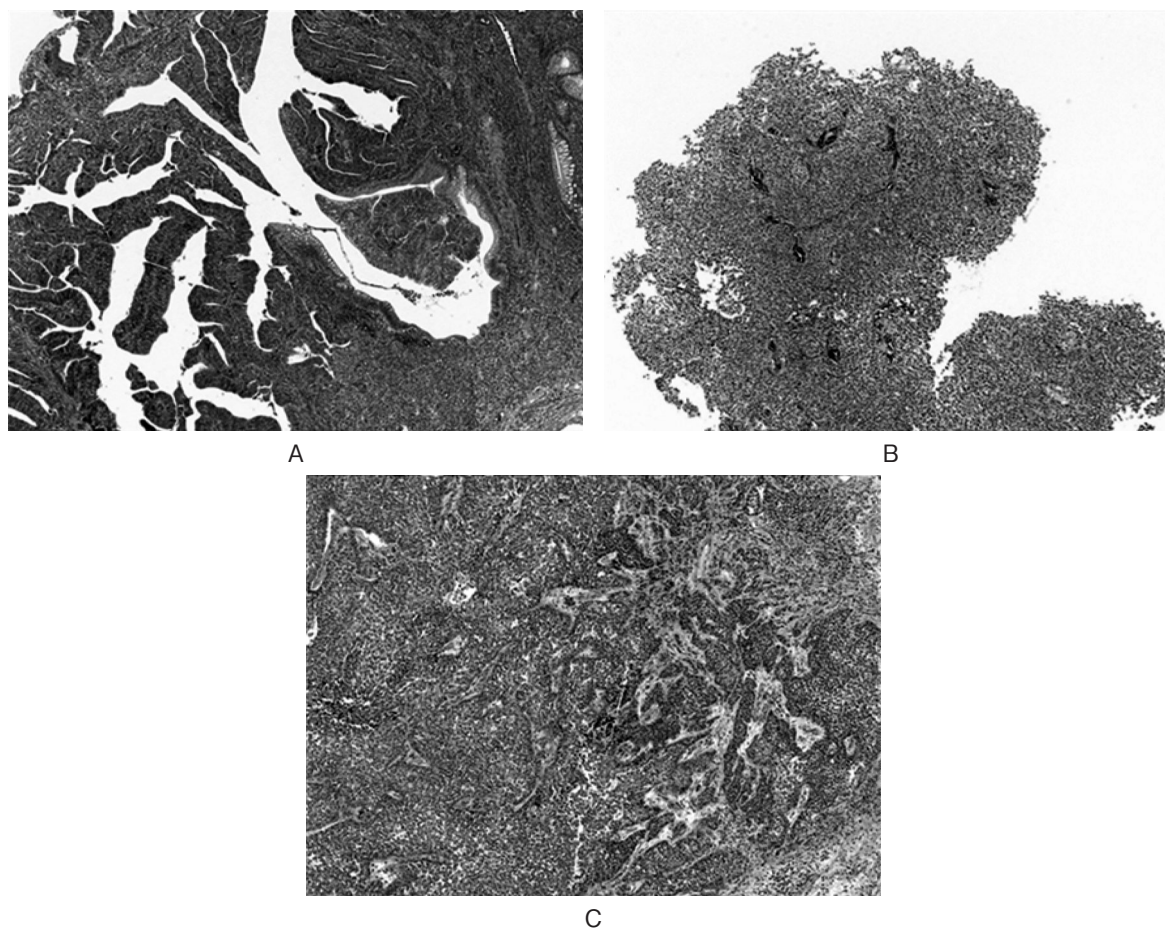


Fig. 4. Histopathological examination demonstrated well differentiated adenocarcinoma in the colon (A), and urothelial carcinoma in the bladder (B) and the left renal pelvis (C).

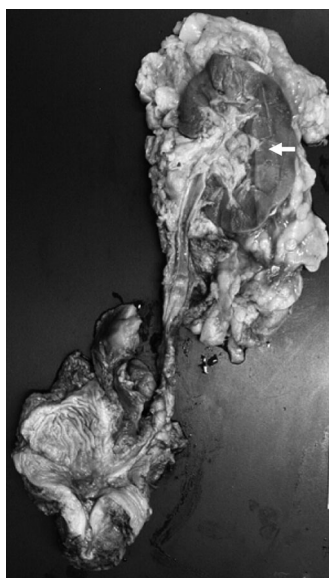


Fig. 5. Macroscopic appearance of left kidney, ureter, and bladder. Arrow indicates left pelvic tumor.

ため、術前に透析シャントを左前腕に作成し、2008年4月左腎盂尿管膀胱全摘除術、残存結腸摘除術を施行した。手術時間10時間8分、出血量2,790 mlであっ

た (Fig. 5)。

病理組織検査：結腸には癌の残存は認めず、腎盂に urothelial carcinoma G2, pT2, INF β , v+ (Fig. 4C) を認めたが、膀胱には明らかな腫瘍の残存を認めなかった。

術後経過：追加補助化学療法は施行せず、定期的に経過観察を継続しているが、術後3年を経過するも再発なく経過している。本人と家族の希望もあり、HNPCC の遺伝的検索は行っていない。

考 察

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) は国際的にはリンチ症候群の名称が使われ、家系内に大腸癌、子宮体癌、卵巣癌、小腸癌、尿路上皮癌、胃癌などが好発する常染色体優性遺伝疾患であり、全大腸癌の2～5%程度を占めると推測されている¹⁾。最近の報告では HNPCC 患者での尿路上皮癌の罹患率は22倍で²⁾、腎盂癌、尿管癌、膀胱癌はいずれも尿路上皮癌であったと報告されている³⁾。しかし、本邦においては一般臨床医における HNPCC の認知度はいまだ低く、大腸癌患者における詳細な病歴、家族歴の聴取や遺伝的検索が行わ

れていないため、どの程度 HNPCC 患者が存在するかは実際には不明とされている。

HNPCC の臨床的特徴として、大腸癌の若年発症（平均発症年齢43～45歳）、右側結腸癌の好発、異時性あるいは同時性の大腸多発癌と多臓器癌の発症などが挙げられる⁴⁾。原因遺伝子として、MLH1 (MutL homolog 1), MSH2 (MutS homolog 2), MSH6 (MutS homolog 6), PMS2 (postmeiotic segregation increased 2), MSH3 (MutS homolog 3) の5種類のミスマッチ修復遺伝子が同定されており、これらの遺伝子の生殖細胞系列変異が原因となって DNA ミスマッチ修復機構に異常が生じ、発癌抑制にかかわる遺伝子に変異が蓄積することにより複数の発癌に至ると考えられている。

現在の国際的診断基準は Amsterdam Criteria II⁵⁾ (Table 1) とされているが、特異度が61%にすぎず HNPCC 以外の疾患も含まれてしまう可能性が指摘されている⁶⁾。一方、遺伝学的に病的変異を認めた HNPCC のなかで Amsterdam Criteria II を満たしたものは1割強にすぎなかったとの報告もある⁷⁾。そのため本邦では HNPCC 症例を漏らさず拾い上げることが目的として Japanese Clinical Criteria (Table 2) が作成されているが⁸⁾、診断基準としては緩すぎる傾向があり、すべての大腸癌患者に本邦の臨床診断基準を当てはめるとかなりの割合の症例が合致する可能性も指摘されている⁹⁾。本症例は Amsterdam Criteria II を満たしており、また Japanese Clinical Criteria でも B 群の a)～d) の項目をすべて満たしていることにより臨床的に HNPCC と診断したが、本人および家族の希望により遺伝的検索は施行しなかった。

Table 1. Amsterdam Criteria II (Revised ICG-HNPCC Criteria 1998)

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条件をしめすもの
• 罹患者の1名は他の2名の第一近親者である
• 2 世代以上にわたり罹患者がいる
• 罹患者の1名は50歳未満で診断されている
• 家族性大腸腺腫症 (FAP) が除外されている
• 癌の診断が組織学的に確認されている

Table 2. Japanese Clinical Criteria (1992大腸癌研究会)

A : 第一近親者に発端者を含め3例以上の大腸癌患者を認める
B : 第一近親者に発端者を含む2例以上の大腸癌患者を認め、なおかつ下記いずれかの条件を満たす大腸癌
a) 50歳以下の若年大腸癌
b) 右側結腸癌
c) 同時性あるいは異時性多発大腸癌
d) 同時性あるいは異時性多臓器重複癌

HNPCC に発症する大腸癌は、粘液癌や低分化腺癌の割合が高く、予後不良な癌との共通点もある。しかし、CD8 陽性細胞の浸潤が他の大腸癌と比較して有意に高く、その予後は良好とされている¹⁰⁾。HNPCC に合併する尿路上皮癌の治療方針はまだ確立されていないが、異時性、異所性に多発する可能性が高く、また一方で良好な予後を望める点から、手術療法を主体とした根治的療法が第一選択と考える。

HNPCC では多臓器に腫瘍が発生し、また家族内に浸透することから、本人の経過観察のみならず近親者のサーベイランスが重要な課題である。欧米では HNPCC 患者とその近親者に対し20～25歳で大腸内視鏡、30～35歳で胃カメラ、30～35歳で婦人科検診、腎臓の超音波と尿検査を1～2年ごとに行うことを推奨している¹¹⁾。泌尿器科領域で最も注意すべきは腎盂、尿管癌などの尿路上皮癌であるが、超音波検査や尿検査のみでスクリーニングが十分ではないかもしれない。しかし、IVP、造影 CT、膀胱鏡などはスクリーニングとして侵襲性や経済性から問題もあり、今後の検討すべき課題であろう。

結 語

遺伝性非ポリポーシス大腸癌に異時性両側尿管癌と膀胱癌を合併した1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Lynch HT and de la Chapelle A: Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* **36**: 801-818, 1999
- 2) Morgan R, David RY, Eva C, 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* **6**: 1226-1236, 2008
- 3) Sijmons RH, Kiemeneys LALM, Witjes JA, et al.: Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risk and screening options. *J Urol* **160**: 466-470, 1998
- 4) 菅野康吉: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Lynch 症候群) の遺伝学. 家族性腫瘍 **9**: 69-74, 2009
- 5) Park JG, Park YJ, Wijnen JT, et al.: Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnosis and genetic testing. *Int J Cancer* **82**: 516-519, 1999
- 6) 松原長秀, 富田尚裕: リンチ症候群診断手順の標準化の意義と課題: 家族性腫瘍 **10-1**: 23-26, 2010
- 7) Hampel H, Wendy L, Edward M, et al.: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* **352**: 1851-1860, 2005
- 8) 大腸癌研究会 (編): 大腸癌取扱規約, 7 版, 金

- 原出版社, 東京, 2006
- 9) 富田尚裕, 岡村 修, 中田 健, ほか : 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) 患者の管理・サーベイランスにおける問題点. 家族性腫瘍 **5** : 77-81, 2005
- 10) 豊田 実, 鈴木 拓, 五十嵐伸一, ほか : 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC). 分子消化器病 **5-3** : 60-63, 2008
- 11) Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. : Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome. JAMA **296** : 1507-1511, 2006
- (Received on April 4, 2011)
(Accepted on June 12, 2011)