

## 遺伝性非ポリポーシス大腸癌に合併した膀胱腫瘍の2例

川岡 知博<sup>1</sup>, 宮川 康<sup>1</sup>, 辻畑 正雄<sup>1</sup>

嘉元 章人<sup>2</sup>, 野々村祝夫<sup>1</sup>, 奥山 明彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科), <sup>2</sup>住友病院

### TWO CASES OF BLADDER CANCER WITH HEREDITARY NONPOLYPOSI COLORECTAL CANCER

Tomohiro KAWAOKA<sup>1</sup>, Yasushi MIYAGAWA<sup>1</sup>, Masao TSUJIHATA<sup>1</sup>,  
Akito KAMOTO<sup>2</sup>, Norio NONOMURA<sup>1</sup> and Akihiko OKUYAMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>The Department of Urology, Sumitomo Hospital

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) is an autosomal dominant disorder characterized by an excess of extracolonic malignancies including those of the urinary tract. We report two cases of bladder tumor associated with HNPCC. The reported cases were compatible for Amsterdam criteria II for HNPCC. It is important to obtain a family history of cancer in patients with urothelial carcinoma. A patient with a strongly positive cancer history must be carefully examined for HNPCC and HNPCC-associated cancers.

(Hinyokika Kiyo 57 : 319-321, 2011)

**Key words :** HNPCC, Bladder cancer

### 緒 言

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer : HNPCC) は常染色体優性遺伝を示す疾患で, 大腸以外に尿路を含む多臓器悪性腫瘍を合併することが多い<sup>1)</sup>。HNPCC は尿路上皮腫瘍を診療する上で注意すべき疾患の1つと考えられる。今回われわれは HNPCC に合併した膀胱腫瘍の2例を経験したので報告する。

### 症 例

患者1 : 67歳, 男性

主訴 : 左上部尿路異常, PSA 高値

既往歴 : 2001年胆石 2003年盲腸癌 (右半結腸切除術) 喫煙歴なし

家族歴 : 父親 (大腸癌), 妹 (子宮癌), 父親の弟 (肝臓癌), 母親の弟 (食道癌), 母親の妹 (乳癌)

現病歴 : 2004年12月盲腸癌術後経過観察中 CT にて左上部尿路異常指摘され当科紹介。上部尿路では腹部超音波, DIP にて左傍腎盂腎嚢胞を認めたが他に異常を認めず。PSA は 11.6 ng/ml と高値であった。患者は外科にて既往歴, 家族歴より HNPCC と診断されており前立腺癌を含め泌尿器癌精査のため2005年4月入院となった。

検査所見 : 血液生化学検査, 尿沈渣では異常を認めず。尿細胞診 : クラスⅣ。



**Fig. 1.** DIP of case 1. A defect in the contrast medium of bladder was revealed on the left side (lower arrow).

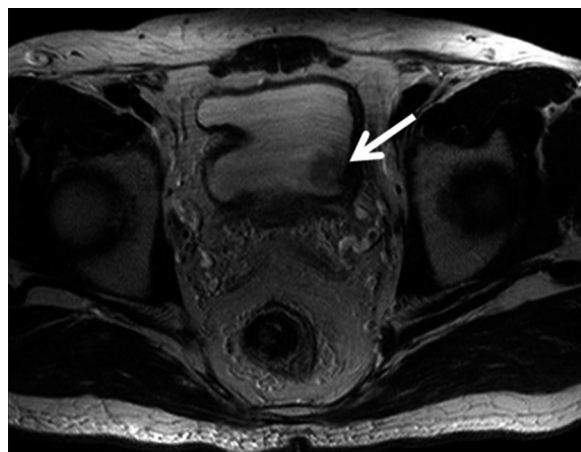
画像診断 : DIP では膀胱左側壁に欠損像を認めた (Fig. 1)。

MRI にて T2 強調画像において膀胱左側壁にやや低信号な内腔へ突出する約 2 cm の隆起性病変を認める。前立腺には明らかな病変は認めなかった (Fig. 2)。

以上より HNPCC に合併した膀胱腫瘍と診断した。

入院経過 : 2005年4月18日前立腺生検, TUR-BT, 両側腎盂尿採取を施行。

膀胱腫瘍は有茎性乳頭状であり, 病理診断は urothelial carcinoma (UC) of the bladder G1>G2 pTa,



**Fig. 2.** MRI showed a low intensity mass on the left wall of the bladder in case 1 (arrow).

両側腎盂尿細胞診は陰性であった。また前立腺病理所見では悪性所見はなかった。

以後、外来にて経過観察されていたが、膀胱内に再発を認めたため、2005年12月12日 TUR-BT 施行。病理診断は UC, pT1a, G1>G2 であった。術後ピノルビン膀胱内注入療法を施行した (40 mg × 3 回)。以後、3 年 6 カ月再発を認めていない。

患者 2 : 59 歳、女性

主訴 : 再発性膀胱腫瘍、便潜血陽性

既往歴 : 腎盂腎炎、子宮筋腫 (子宮摘除) 喫煙歴なし

家族歴 : 母親 (大腸癌)、父親 (肺癌)、兄 (大腸癌)、長女 (大腸癌)

現病歴 : 1994 年 1 月膀胱癌初発、TUR-BT 施行。以後 1997 年 5 月、2000 年 (1, 8 月) と計 4 回 TUR-BT 施行 (UC of the bladder, G2>G3, pT1)。その後、外来経過観察中、検診にて便潜血陽性指摘。外科にて精査し横行結腸癌と診断。手術目的にて 2000 年 12 月外科入院。入院後、膀胱鏡にて広基性乳頭状腫瘍を認めた。

入院経過 : 2000 年 12 月 TUR-BT 施行 (UC of the bladder, G2>G3, pT1b)。

外科へ転科し、2001 年 1 月右半結腸切除術施行。家族歴より HNPCC と診断された。

退院後経過 : 外科にて PET、大腸ファイバー、胃カメラ、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) にて経過観察。再発認めず。泌尿器科で経過観察中、2003 年 6 月尿細胞診陽性。膀胱生検にて CIS。BCG 膀胱内注入を施行し以後 6 年再発を認めず。上部尿路も精査し異常を認めていない。

## 考 察

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) は常染色体優性遺伝を示す遺伝性大腸癌であり、本邦では全大

**Table 1.** Amsterdam criteria II (HNPCC 診断基準)

1. 3 人以上の近親者が HNPCC 関連癌 (大腸、子宮、小腸、腎盂、尿管) に罹患している。
2. 1 人は他の 2 人の第一近親者である。
3. 少なくとも継続する 2 世代にわたり罹患者がいる。
4. 少なくとも 1 人は 50 歳以前に診断されている。
5. 家族性大腸腺腫症が除外されている。
6. 組織学的に確認されている。

腸癌の 2.4% に認められると報告されている<sup>2)</sup>。遺伝性大腸癌の代表的疾患である家族性大腸腺腫症はポリポーシスを呈するためその診断は容易であるが、HNPCC にはポリポーシスは認められないため、診断は必ずしも容易ではない。一般大腸癌に比して発症年齢が低く 80% 以上が 50 歳以下で大腸癌が診断されているのが特徴である<sup>3)</sup>。診断基準としては ICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC) において Amsterdam criteria が 1991 年に決定され使用されてきたが、大腸以外の臓器における癌の発生が診断基準に含まれていないという問題点があり 1999 年に Amsterdam criteria II (Table 1) に改定された<sup>4)</sup>。自験 2 症例は Amsterdam criteria II をみたしている [患者 1 (盲腸癌)、父親 (大腸癌)、妹 (子宮癌); 患者 2 (結腸癌)、母親 (大腸癌)、兄 (大腸癌)、長女 (大腸癌)]。また、この改定で HNPCC 関連癌として泌尿器癌が明記されている。

泌尿器癌の発症頻度は家系によっても差があり Lynch らの報告では 4 家系 329 例の調査で 19 例 (kidney 6 例, ureter 6 例, bladder 5 例, prostate 3 例) を報告している<sup>5)</sup>。

本邦 HNPCC 62 家系 311 例の検討では泌尿器癌は 11 例 (pelvis, ureter 8 例, bladder 2 例, kidney 1 例) と報告されている<sup>6)</sup>。

HNPCC に合併する泌尿器癌の相対危険度については 1993 年に Watson らが 23 家系 1,317 例中泌尿器癌は kidney 3 例 renal pelvis, ureter 12 例, bladder 5 例であり相対危険度がそれぞれ 3.2, 22.0, 1.1 と報告している<sup>7)</sup>。その後、1998 年には Sijmons らが 50 家系 1,321 例において kidney 5 例 renal, pelvis ureter 7 例, bladder 5 例が報告され、相対危険度は 2.04, 14.04, 1.52 であった<sup>8)</sup>。いずれの報告でも尿路上皮腫瘍の組織型は移行上皮癌であった。

今回の 2 症例には遺伝子検査は施行していないが、HNPCC の発症に関しては DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常によると解明されており、現在までに 5 つの責任遺伝子が同定されている<sup>9)</sup>。このうち hMLH1, hMSH2 の 2 つの遺伝子の異常が主たるものとされている。HNPCC における浸透率は正確にはわかっていないが、遺伝子異常を受け継いでいる人の 80% 位が大

腸癌や関連癌を含めた何らかの悪性腫瘍を発症するといわれている<sup>10)</sup>。泌尿器癌との関連では Vasen らが hMSH2 mutation carrier では泌尿器癌の相対危険度が hMLH1 に比べ上昇すると報告している。本邦では山本らが hMSH2 に mutation があり hMLH1 に異常を認めない HNPCC に合併した異時性両側尿管腫瘍症例を報告している<sup>1)</sup>。泌尿器癌が HNPCC に高率に合併する可能性が高いことを念頭に、家族歴も含めた病歴を慎重に聴取し、スクリーニングを行う必要があると思われる<sup>10)</sup>。

診断には国際的には Amsterdam criteria が用いられるが、本邦で高率に発生する胃癌が診断基準に含まれていないため、本邦独自の大腸癌研究会の基準である Japanese clinical criteria が本邦でのスクリーニングには有用であると思われる<sup>11)</sup>。この基準は HNPCC 関連癌の有無に関係なく近親者に 2 例以上大腸癌が認められればスクリーニングされる可能性がある。ICG-HNPCC によれば、Amsterdam criteria に合致する症例のサーベイランスとしては大腸では 20～25 歳からの 1 年ごとの大腸内視鏡が推奨されている。尿路においては泌尿器癌が多発している家系に対し 30～35 歳より 1～2 年ごとの超音波検査および尿検査が推奨されている。若年発症の尿管癌を認める家系においては排泄性尿路造影なども考慮されるべきと考えられる。また、これまでの報告では尿路腫瘍の病期や予後などについては詳細な記載はなく不明である。

自験例において患者 1 では盲腸癌術後、経過観察中に膀胱癌がみつかり、一方、患者 2 では膀胱癌の経過観察中に大腸癌がみつかり、いずれの癌が先行するかは不明であるため、泌尿器科医は尿路上皮癌患者の診察において家族歴を詳細に聴取し、HNPCC 家系が疑われる場合には大腸癌ならびに HNPCC 関連癌の発生にも注意すべきと考えられる。

## 結 語

遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) に合併した膀胱腫瘍の 2 例を報告した。尿路上皮癌患者の診察において家族歴を詳細に聴取し、HNPCC 家系が疑わ

れる場合には大腸癌ならびに HNPCC 関連癌の発生にも注意すべきである。

## 文 献

- 1) 山本雅司, 柏井浩希, 平田直也, ほか: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer) に合併した異時性両側尿管腫瘍の 1 例. 日泌尿会誌 **95**: 63-66, 2004
- 2) 国友一史, 古味信彦, 古川麗月, ほか: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC). 臨医学 **28**: 1277-1281, 1992
- 3) Mecklin JP, Sipponen P and Jarvinen HJ: Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. Dis Colon Rectum **29**: 849-853, 1986
- 4) Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, et al.: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaboratory Group on HNPCC. Gastroenterology **116**: 1453-1456, 1999
- 5) Lynch HT, Ens JA and Lynch JF: The Lynch syndrome II and urological malignancies. J Urol **143**: 24-28, 1990
- 6) 野水 整: わが国における遺伝性非ポリポーシス大腸癌の臨床的検討—文献的考察—. 家族性腫瘍 **4**: 42-48, 2004
- 7) Watson P and Lynch HT: Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer **71**: 677-685, 1993
- 8) Sijmons RH, Kiemeneys LALM, Witjes JA, et al.: Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer risks and screening options. J Urol **160**: 466-470, 1998
- 9) 馬場正三: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌の遺伝子異常とその臨床応用治療. 家族性腫瘍 **1**: 16-21, 2001
- 10) 小川道雄: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)—詳細な家族歴の聴取は発症前診断につながる—. 消化器外科 **23**: 82-101, 2000
- 11) Kunitomo K, Terashima Y, Sasaki K, et al.: HNPCC in Japan. Anticancer Res **12**: 1856-1857, 1992

(Received on March 1, 2010)  
(Accepted on February 7, 2011)