



Title	Vater乳頭部癌を合併したLynch症候群の1例
Author(s)	菅家, 康之; 伊藤, 泰輔; 菅原, 良太; 東條, 華子; 藤田, 正太郎; 八島, 玲; 勝部, 暢介; 田畑, 憲一; 野水, 整
Citation	福島医学雑誌. 73(1): 13-18
Issue Date	2023
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1965">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1965</a>
Rights	© 2023 福島医学会
DOI	10.5387/fmedj.73.1_13
Text Version	publisher

## 〔症例報告〕

## Vater 乳頭部癌を合併した Lynch 症候群の 1 例

菅家 康之<sup>1)</sup>, 伊藤 泰輔<sup>1)</sup>, 菅原 良太<sup>1)</sup>, 東條 華子<sup>1)</sup>, 藤田正太郎<sup>1)</sup>,  
八島 玲<sup>1)</sup>, 勝部 暢介<sup>2)</sup>, 田畑 憲一<sup>3)</sup>, 野水 整<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>星総合病院 外科

<sup>2)</sup>星総合病院 遺伝カウンセリング科

<sup>3)</sup>星総合病院 病理診断科

(受付 2023 年 1 月 12 日 受理 2023 年 2 月 27 日)

## Cancer of the ampulla of Vater in lynch syndrome : a case report

Yasuyuki Kanke<sup>1)</sup>, Taisuke Ito<sup>1)</sup>, Ryota Sugawara<sup>1)</sup>, Kako Tojo<sup>1)</sup>, Shotaro Fujita<sup>1)</sup>,  
Rei Yashima<sup>1)</sup>, Yosuke Katsube<sup>2)</sup>, Kenichi Tabata<sup>3)</sup> and Tadashi Nomizu<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Hoshi General Hospital

<sup>1)</sup>Department of Genetic Counseling, Hoshi General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Hoshi General Hospital

**要旨:** 症例は 56 歳男性で貧血, 肝機能障害, 大腸ポリープを認め当院を受診した。41 歳時に直腸癌にて直腸切断術の既往あり, 大腸癌家族歴は認めず。今回多発する大腸癌, Vater 乳頭部癌に対して手術を施行した。免疫染色にて癌病変部において MSH2 タンパクおよび MSH6 タンパクの欠失を認めた。遺伝学的検査にて *hMSH2* 遺伝子の生殖細胞系列変異が認められ Lynch 症候群と診断した。今回の症例について若干の文献的考察を加えて報告する。

**索引用語:** Lynch 症候群, *hMSH2* 遺伝子, 異時性大腸癌

**Abstract:** A 56-years-old male presented at our hospital due to the symptoms of anemia, liver dysfunction and colon polyps. He had resected rectal cancer at the ages of 41 and has no family history of colorectal cancer. A thorough examination for anemia resulted in detection of multiple colon cancer and cancer on ampulla of Vater. We performed total colectomy with dissection of regional lymph nodes and pancreaticoduodenectomy with dissection of regional lymph nodes. Immunohistochemical analysis showed a lack of MSH2 and MSH6 protein in the colon cancer and cancer on ampulla of Vater, and germline mutation of *hMSH2* gene was recognized. Therefore, we diagnosed the case as Lynch syndrome.

**Key words:** Lynch syndrome, *hMSH2* gene, metachronous colorectal cancer

## 緒 言

我が国の大腸癌死亡率は増加の一途をたどっており, 厚生労働省の人口動態統計によれば 2020 年の大腸癌死亡数は 5 万 1 千人を超えている。女性の全悪性新生物による死亡のなかでは最多であり, 男性でも肺癌, 胃癌についで多い<sup>1)</sup>。大腸癌の大部分は

非遺伝性のものであり環境因子が主な要因とされている。しかしながら, 大腸癌の一部には遺伝するものがあり, 遺伝性大腸癌と総称されている。遺伝性大腸癌の代表的疾患として, 常染色体優性遺伝で大腸癌を発症する家族性大腸腺腫症 (FAP: familial adenomatous polyposis) と Lynch 症候群がある。多発する腺腫を特徴とする FAP に比べると, Lynch

症候群は臨床的表現型に乏しいため日常臨床の場で見逃されている可能性が高い。

今回我々は、癌家族歴は濃厚ではないが病歴と病態から Lynch 症候群を疑い確定診断を得た 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：56 歳，男性

主訴：貧血，大腸ポリープ（ストーマ近傍）

既往歴：41 歳時（2000 年代）に他施設にて直腸癌のため直腸切断術を施行された。2 型， $a_2n(-)$  M0, hStage II（大腸癌取り扱い規約 第 6 版）であり，5 年間の通院で再発認めず終診となっていた。

家族歴：父は 43 歳で食道静脈瘤破裂のため死亡している。父方おじが 50 歳時に尿路系癌で死亡しているが詳細不明である。母が 50 歳代で子宮頸癌と診断，76 歳時に肝癌と診断された。確認できる範囲で大腸癌家族歴は認めなかったが，父方おじの尿路系癌は Lynch 症候群の関連癌である可能性がある（Fig. 1）。

現病歴：56 歳時に近医にて貧血，肝機能障害とストーマ部のポリープ（25 mm）を指摘され当院紹介となる。

血液検査所見：RBC 5,700/ $\mu$ l, Hb 7.5 g/dl, AST 97 IU/l, ALT 36 IU/l, Fe 9 IU/l, CEA 345.55 mg/ml, CA19-9 11.1 U/ml

腹部造影 CT 検査：膵頭部，Vater 乳頭部に造影効果が不良な領域を認めた。

上部消化管内視鏡検査：逆流性食道炎，びらん性胃炎，Vater 乳頭部に腫瘍性病変あり，針生検にて class V（腺癌）の診断に至った。

下部消化管内視鏡検査：盲腸，上行結腸，横行結腸，下行結腸に 10-25 mm のポリープが散在しており，一部は 1 型もしくは 3 型の形態を呈しており，生検にて腺癌が認められた。

手術所見：散在する大腸病変については残存大腸切除を行い，Vater 乳頭部癌に対しては膵頭十二指腸切除術を施行した。回腸ストーマを造設し，再建は Wipple 法で行った。

病理組織学的診断：（大腸）8 病変認められ，4 病変は高分化腺癌（tub1），深達度は sm-mp であり，うち 2 病変で軽度のリンパ管侵襲（ly1）を認めた。3 病変は Carcinoma in adenoma であった。1 病変は管状腺腫であった。リンパ節転移は認めず。最終診断は pT2N0M0, pStage I（大腸癌取り扱い規約 第 8 版）であった（Fig. 2a）。（Vater 乳頭 paillary carcinoma + mucinous carcinoma, pT3aN0M0, pStage IIA（胆道癌取り扱い規約 第 6 版）であった（Fig. 2b）。

免疫染色：大腸癌病変部では MSH2（-），MSH6（-），PMS2（+），MLH1（+）であり（Fig. 3a, b, c, d），Vater 乳頭癌病変部では MSH2（-），MSH6（+：10-20%のみ），PMS2（+），MLH1（+）であった。すなわち癌病変部では MSH2 タンパク，MSH6 タンパクの欠失を認めた。この結果より *hMSH2* 遺伝子に変異を来している可能性が示唆された。

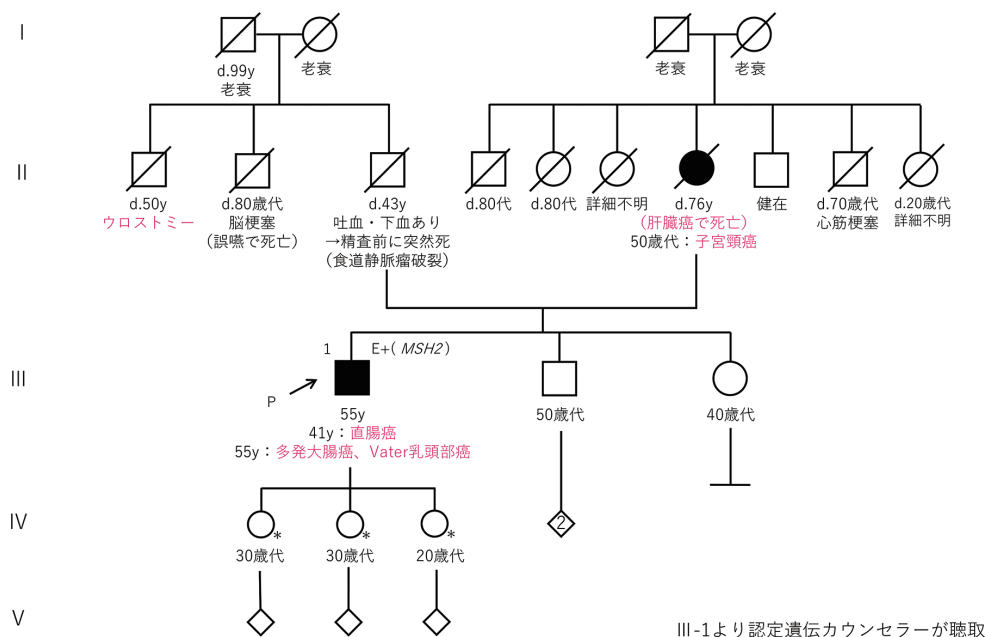


Fig. 1. 家系図：III-1より認定遺伝カウンセラーが聴取

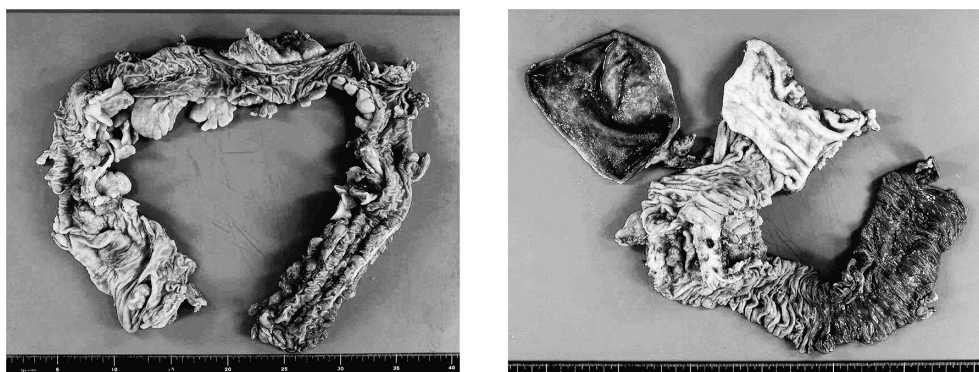


Fig. 2. 切除標本：

- (a) 結腸：8 病変のうち 4 病変に腺癌 (tub), 3 病変に Carcinoma in adenoma を認めた  
 (b) 膵頭十二指腸：総胆管の膵実質合流部付近から乳頭部十二指腸にかけて腺癌 (pap+muc) を認めた

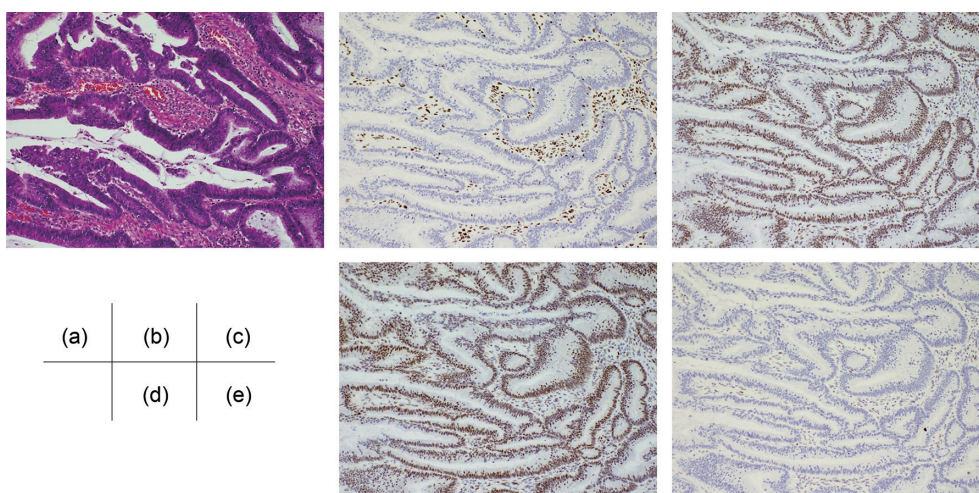


Fig. 3. (a) H.E. 染色 (b) MSH6 陰性 (c) PMS2 陽性 (d) MLH1 陽性 (e) MSH2 陰性

遺伝学的検査：*hMLH1* 遺伝子にはバリエントを認めず、*hMSH2* 遺伝子に生殖細胞系列のバリエント c.1846del5ins25 (p.Pro616TyrfsX26) を認めた。すなわち Exon12Codon616 の最初の塩基から 5 塩基が欠失し、さらに由来不明の 25 塩基の挿入が認められるフレームシフトバリエントであった (Fig. 4)。本バリエントはこれまでに未報告のバリエントであるが、*MSH2* タンパク質の合成が中断されるため生殖細胞系列の病的バリエントと考えられた。

術後経過：術後膵液瘻，麻痺性イレウスを発症するも軽快し 69 病日目に退院となった。

## 考 察

家族性大腸癌は 1913 年 Warthin による癌多発家系の報告<sup>2)</sup> 以来 Familiars Colonkarzinom<sup>3)</sup> などいくつかの名称で報告されていた。1966 年に Lynch らが大腸癌や子宮体癌が多発する家系を Cancer Family Syndrome として報告している<sup>3)</sup>。本邦では 1960 年代後半からいくつかの報告が散見されている<sup>5,6)</sup>。

1984 年に Boland ら<sup>7)</sup> により癌発生が大腸癌に限られる Lynch 症候群 I と、大腸以外にも癌の見られる Lynch 症候群 II に分類され、これを区別しない場合に Lynch 症候群あるいは HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) と呼ばれてきた。その後、HNPCC の名称について議論が繰り返された結果、大腸以外の臓器に様々な悪性腫瘍が発生する本疾患の特徴を踏まえ、HNPCC の名称ではふさわしくないと考えられるようになった。現在は発見者の Henry T. Lynch 博士の名にちなんで Lynch 症候群の名称に統一された。1990 年、アムステルダムで行われた国際研究グループ ICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC) にてアムステルダム基準 I が提唱された<sup>8)</sup>。その後 1998 年に、子宮内膜癌など大腸癌以外の悪性腫瘍の発生を考慮した改訂アムステルダム基準 (アムステルダム基準 II) が新たに提唱された<sup>9)</sup>。また、2004 年には改訂ベゼスダガイドラインが提唱されている<sup>10)</sup>。Lynch 症候群の家系の中でアムステルダム基準 II を満たす家系



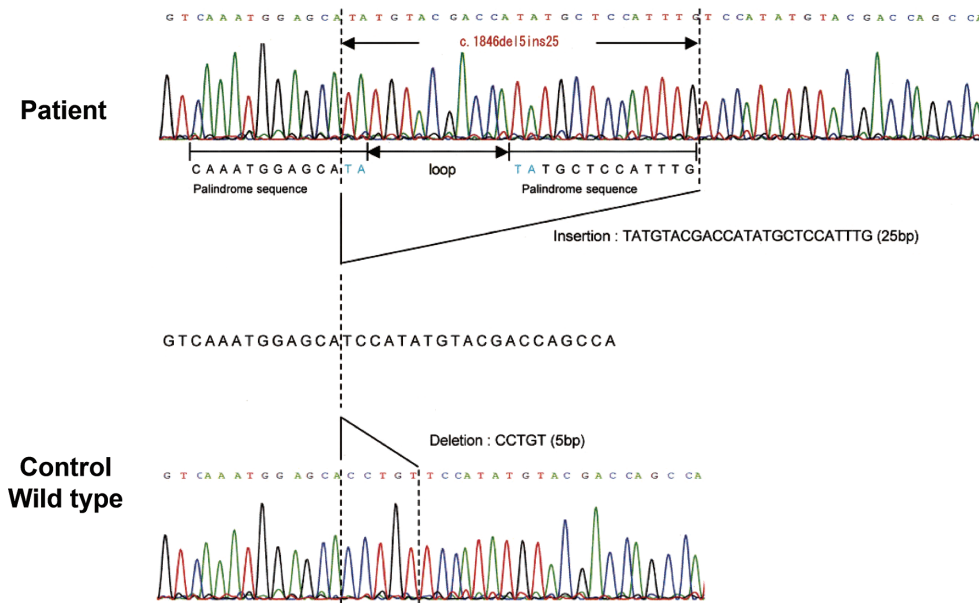


Fig. 4. MSH2 遺伝子解析結果：MSH2 Exon12 DNA sequence では c.1846del5 Codon616 の最初の塩基から 5 塩基が欠失し、さらに由来不明の 25 塩基の挿入が認められた。

は 41%<sup>11)</sup> と言われているが、改訂ベゼスダガイドラインを満たす家系は 89% と報告されており、改訂ベゼスダガイドラインのほうがより多くの Lynch 症候群を拾い上げることが可能である。しかし、全大腸癌の 1/4 が改訂ベゼスダガイドラインを満たしてしまう<sup>12)</sup> ため注意を要する。アムステルダム基準、もしくは改訂ベゼスダガイドラインに合致する症例についてはマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査、もしくは免疫染色を施行することが望まれる。高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H)、もしくは免疫染色で異常を確認された場合はミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列における病的変異を検索することが望まれる。本症例ではアムステルダム基準 II は満たさなかったが、初回直腸癌手術が 41 歳時であり改訂ベゼスダガイドライン 1 を満たしていた。また、今回多発する大腸癌と Vater 乳頭部癌を認めており改訂ベゼスダガイドラインも満たしていた。摘出した残存大腸に認めた 8 病変中 7 病変で大腸癌を認めたが、同時性、異時性を合わせた多発大腸癌は全大腸癌の 6-10% 程度といわれており、3 病変以上のものは多発癌症例中約 10-20% とまれである<sup>13-15)</sup>。以上より Lynch 症候群の可能性を考慮し、免疫染色を施行した。本症例ではミスマッチ修復遺伝子の産物である MSH2 タンパクの欠失を認めた。Lynch 症候群の腫瘍における免疫染色の偽陰性率は 5-10% と報告されており<sup>16)</sup>、本結果をもって強く Lynch 症候群を疑わせる根拠となった。遺伝カウンセリングののち確定診断として末梢血を採

取しミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査を行い、*hMSH2* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを認め Lynch 症候群と診断した。

Lynch 症候群の大腸癌に対する結腸全摘と大腸全摘などの広範囲切除では通常の領域切除による術式に比べ異時性大腸癌の発生を減少させることは示されているものの、生存率の差は認められていないという報告がある<sup>17,18)</sup> ため一般的には推奨されない。本症例においては直腸切断術の既往があり人工肛門造設状態であったこと、全結腸に腫瘍が散在していたこと、通常のポリープ切除では対応困難な腫瘍が複数含まれていたことより患者および家族との相談により残存大腸切除を選択した。

前回手術後 5 年の通院期間後に大腸検査は施行されておらず、定期的な下部消化管検査が行われていたら残存大腸切除ではなく内視鏡下ポリープ切除で対応が可能であったと考える。本症例のように濃厚な家族歴を認めないが、若年発症の大腸癌症例に対しては一般的な通院期間が終了しても下部消化管検査の継続が必要であると考えられる。また、Lynch 症候群と診断された際には大腸癌以外の胃癌、泌尿生殖器系癌、胆道癌、膵癌に対するサーベイランスが提唱されている<sup>19)</sup>。Lynch 症候群に発症する胆道癌は約 1.4-2.0%<sup>20)</sup> とされており、特に Vater 乳頭部癌を発症した報告は少ない<sup>21-25)</sup>。また原因遺伝子別に発生頻度、発症時期が異なることが報告されており、その特徴に留意したサーベイランスが考慮される。特に *hMSH2* バリエーション例では大腸以外の関連腫瘍

(腎盂尿管癌, 胃癌, 子宮内膜癌, 卵巣癌) のリスクが高いとする報告が多い<sup>20)</sup>。*hMSH2* 病的バリエーションの胆道癌の 70 歳までの累積発症リスクは 0.02%<sup>26)</sup> と報告されている。

*hMSH2* バリエーションであった本症例では 1 年に 1 回の上部消化管内視鏡検査, 小腸内視鏡検査 (回腸ストーマより施行), 尿検査, 腹部超音波検査等を施行し続け生涯にわたるサーベイランスが必要と考えている。

Lynch 症候群は遺伝性疾患であるため血縁者に対する配慮も重要となってくる。当院では認定遺伝カウンセラーが在職しているため十分なカウンセリングのもと遺伝学的検査の施行可否を含め慎重に対応し, 3 人の子供に対し発症前血縁者診断を行い, 症例と同じ変異を有する子供一人に対し上下部消化管内視鏡検査, 尿細胞診, 婦人科検診, 胆道検査等のサーベイランスを実施している。

## 結 語

今回我々は濃厚な家族歴でないが, 異時性多発大腸癌と Vater 乳頭部癌を合併した症例に対し遺伝学的検査を行い Lynch 症候群と診断しえた 1 例を経験した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり, 遺伝子解析を行っていただきました栃木県がんセンター研究所の菅野康吉先生に深く感謝いたします。

## 文 献

1. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/index.html>
2. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. *Intern Med*, **12** : 546-555, 1913.
3. Mathis M. Familiäres Colonkarzinom. *Schweiz med Wochenschr*, **92** : 1673-1678, 1962.
4. Lynch HT, Shaw MW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med*, **117**(2) : 206-212, 1966.
5. 野水 整, 渡辺岩雄, 遠藤辰一郎. 家族性大腸癌の 1 家系および本邦報告例の統計的観察. *日消外会誌*, **14** : 1499-1503, 1981.
6. 宇都宮讓二, 岩間毅夫, 松村寿郎他. 非ポリポーシス家族性大腸癌 (Non-polyposis Familial Large Bowel cancer) の研究. *外科*, **43** : 881-889, 1981.
7. Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med*, **100** : 700-701, 1984.
8. Vasen HF, Meckli JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum*, **34** : 424-425, 1991.
9. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndrome. *J Clin Oncol*, **18** : 81s-92s, 2000.
10. 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*, **24** ; 96 : 261-268.
11. Vasen HF, Möslein G, Alonso A. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*, **44** : 353-362, 2007.
12. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*, **293** : 1986-1994, 2005.
13. 木村臣一, 岩垣博巳他. 大腸多発癌の臨床病理学的検討. *日消外会誌*, **25** : 2507-2511, 1992.
14. 中尾健太郎, 澁澤三喜他: 大腸多発癌の臨床病理および核 DNA Ploidy Pattern の検討: 日本大腸肛門病会誌, **48** : 1001-1008, 1995.
15. 保田尚邦, 早稲田正博他. 大腸多発癌の臨床病理学的検討. *日臨外会誌*, **61**(6) : 1407-1411, 2000.
16. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*, **352** : 1851-1860, 2005.
17. Maeda T, Cannom RR, Beart RW Jr, et al. Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol*, **28** : 1175-1180, 2010.
18. Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, et al. Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum*, **53** : 77-82, 2010.
19. Vasen HF, Möslein G, Alonso A. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*, **44** : 353-362, 2007.
20. 大腸癌研究会. 各論 III. リンチ症候群. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン, 2020 年版, 金原出版株式会社, 東京, p 62-91, 2020.
21. 新毛 豪, 武田 裕, 大村仁昭他. Lynch 症候群に伴う胆管細胞癌に対して免疫チェックポイント阻害剤を使用した 1 例. *癌と化学療法 (0385-0684)*, **48**(13) : 2014-2016, 2021.
22. 佐藤 哲, 菅野博隆, 鈴木謙他. 大腸癌, 子宮癌に第 4 癌として十二指腸乳頭部癌を発症した HNPCC の 1 例. *山形県医師会学術雑誌 (1340-783X)*, **32** : 79, 2006.
23. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association

- between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer*, **69** : 1112-1114, 1992.
24. Pasquale P, Giulia S, Alberto F et al. Primary Malignant Pericardial Tumor in Lynch Syndrome. *BMC Cancer*, **20** : 191, 2020.
25. Jordan MC, Yun SC, Naruhiko I, et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Biliary Tract Cancers Associated with Lynch Syndrome. *J Gastrointest Cancer*, **49**(1) : 93-96, 2018.
26. Valerie B, Bernald B, Sylviane O, et al. Cancer Risks Associated with Germline Mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* Genes in Lynch Syndrome. *JAMA*, **305**(22) : 2304-2310, 2011.