

Lynch 症候群に発生した上部尿路上皮癌の 1 例

独立行政法人国立病院機構岩国医療センター泌尿器科¹⁾

独立行政法人国立病院機構岩国医療センター外科²⁾

埼玉県立がんセンター腫瘍診断・予防科³⁾

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学講座⁴⁾

本郷智弘^{*1)}・神原太樹¹⁾・野田 岳¹⁾・森 聡博¹⁾・中田哲也¹⁾
田中屋宏爾²⁾・赤木 究³⁾・定平卓也⁴⁾・荒木元朗⁴⁾・那須保友⁴⁾

(受付日: 2020 年 7 月 1 日, 受理日: 2020 年 9 月 9 日)

抄録:

症例は 56 歳, 男性。X-1 年 7 月に胃癌・大腸多発癌にて当院を受診した。2 回の大腸癌既往や大腸癌などの癌家族歴から遺伝学的検査が行われ, *MSH2* 遺伝子の病的バリエント (c.942+3A>T) による Lynch 症候群と診断された。胃癌, 大腸癌術後の定期検査として行った X 年 7 月の CT で, 右水腎症を認め右上部尿路上皮癌が疑われ, 当科に紹介となった。MRI において, 右中部尿管に壁肥厚を認めた。右尿管鏡検査では, 同部位に乳頭状腫瘍を認め, 狭窄を伴っていた。生検は強い狭窄のため施行できず, 分腎尿細胞診は class II であった。しかし, 臨床所見上は上部尿路上皮癌が強く疑われたため, X 年 9 月に後腹膜鏡下右腎尿管全摘除術を施行した。病理学的所見は, 尿路上皮癌 G2>G3, INFb, pT3, stage III であった。免疫組織化学検査で *MLH1* 蛋白の発現は正常であったが, *MSH2* 蛋白の発現消失を認め, Lynch 症候群の関連腫瘍として発生した尿路上皮癌であることが示唆された。術後経過は良好で, 術後 11 日目に退院となった。術後 1 年 9 ヶ月の時点で, 再発を認めていない。わが国からの Lynch 症候群における尿路上皮癌の報告 7 例の集計では, 発症年齢の中央値は 61 歳 (50 ~ 64), 男女比 5 : 2 で, 全例 *MSH2* バリエントであった。さらなる症例の集積が望まれる。

(西日泌尿. 82: 477-482, 2020)

キーワード: Lynch 症候群, 尿路上皮癌, 尿管癌, *MSH2*, ミスマッチ修復

緒 言

Lynch 症候群は最も頻度の高い遺伝性腫瘍症候群の 1 つで, 大腸癌, 子宮内膜癌など, さまざまな臓器に関連腫瘍を若年で好発する¹⁾。上部尿路上皮癌も Lynch 症候群の関連腫瘍の 1 つであり, 泌尿器科領域の代表的な遺伝性腫瘍として重要であるが, わが国での報告は未だ少ない。

今回, Lynch 症候群に発生した上部尿路上皮癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 56 歳, 男性

主訴 なし (胃癌・大腸癌の術後定期検査にて上部尿路上皮癌疑い)

既往歴 46 歳 下行結腸癌, 48 歳 盲腸癌, 55 歳 胃癌, 直腸多発癌 (Ra, Rb)

家族歴 (Fig. 1) 母: 51 歳 子宮癌, 姉: 26 歳 子宮癌, 46 歳 大腸癌, 母方叔父: (発症年齢不詳) 胃癌, 大腸癌, 前立腺癌

現病歴 55 歳時, 胃・大腸の多臓器重複癌にて当院外科を受診した。癌既往歴や家族歴が改訂ベゼスダガイドライン²⁾に一致し, さらに胃癌・大腸癌とも高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H: Microsatellite instability-High) を示したため, 遺伝学的検査が行われ, *MSH2* 遺伝子の病的バリエント (c.942+3A>T) による Lynch 症候群と診断された。

胃癌, 大腸癌術後の定期検査として行った X 年 7 月の CT で, 右水腎症および右尿管壁肥厚を認め, 右上部尿路上皮癌の疑いにて当科紹介となった。

初診時現症 身長 176.4 cm, 体重 80.4 kg, 腹部 平坦, 軟, 肋骨脊柱角叩打痛 陰性

* 〒740-0037 岩国市愛宕町 1-1-1

TEL 0827-34-1000, FAX 0827-35-5600

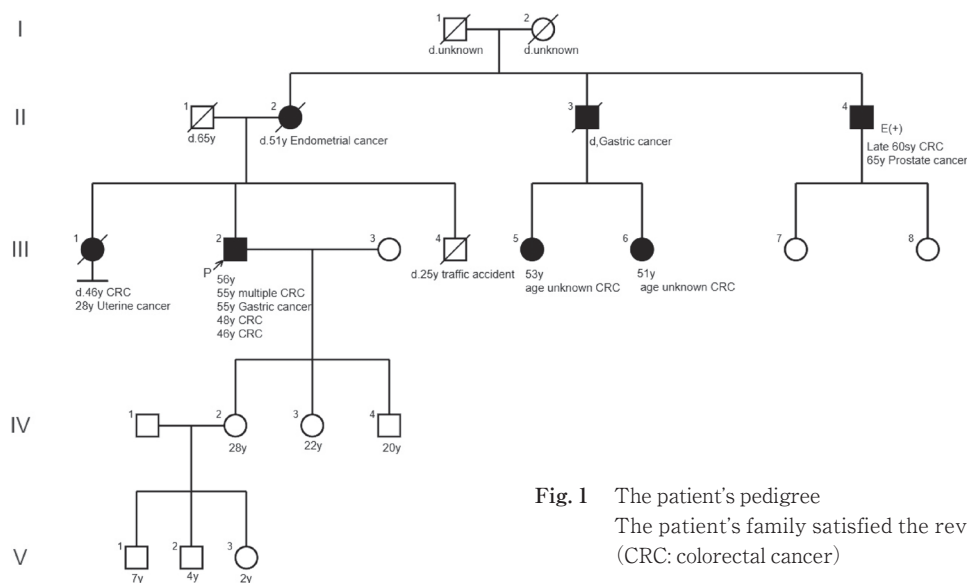


Fig. 1 The patient's pedigree
The patient's family satisfied the revised Bethesda guidelines.
(CRC: colorectal cancer)

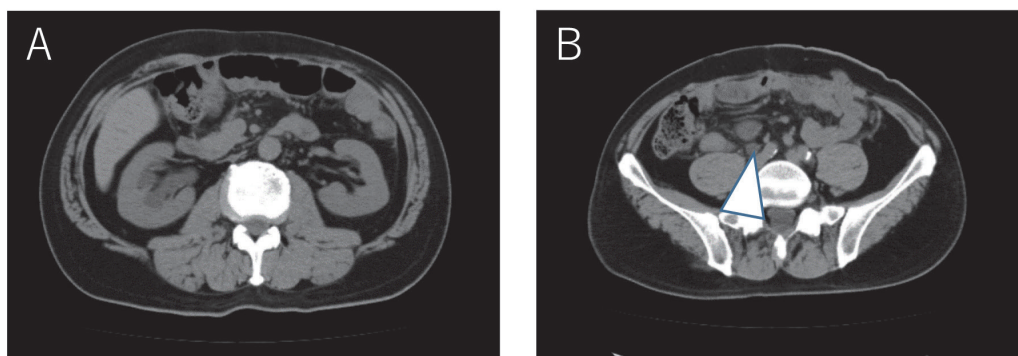


Fig. 2 Computed tomography imaging findings
CT transverse showed right hydronephrosis (A) and a tumor in the right middle ureter (white arrow).

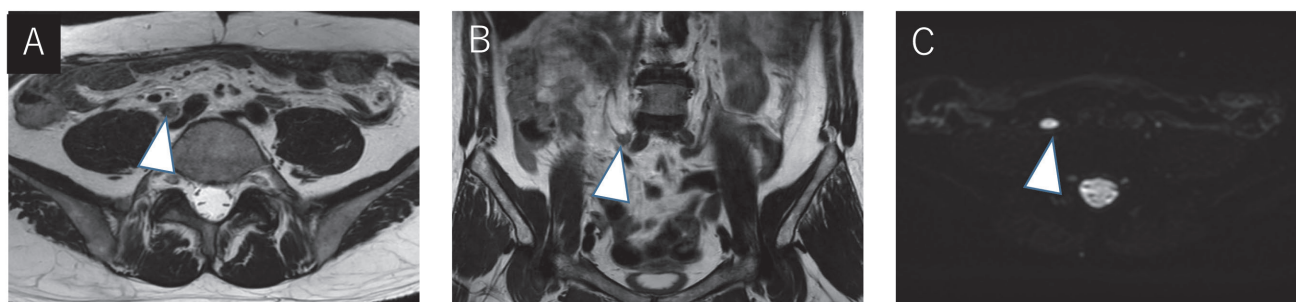


Fig. 3 Magnetic resonance imaging
T2-weighted images showing an 11-mm-long tumor (white arrow) with a low signal in the right U2 (iliac crest-vascular intersection) (A) transverse, (B) coronal, (C) Diffusion-weighted image showing high.

検査所見

血液生化学検査 WBC 5,700 / μ l, RBC 426 万 / μ l, Hb 13.8 g/dl, Ht 39.7%, Plt 16.0 万 / μ l, AST 41 U/L, ALT 22 U/L, Na 141 mEq/l, K 3.5 mEq/l, Cl 106 mEq/l, BUN 11.2 mg/dl, Cr 1.32 mg/dl, CEA 3.6 ng/ml, CA 19-9 37.9 U/ml

検尿・沈渣 WBC 1-4/HPF, RBC 1 未満 /HPF

CT 検査 右腎盂～上部尿管拡張，中部尿管に腫瘤を認めた (Fig. 2A, B)。

MRI 検査 T2 強調画像では低信号を伴う長径 11 mm の腫瘤を右 U2 (腸骨稜－血管交叉部) に認めた (Fig. 3A, B)。

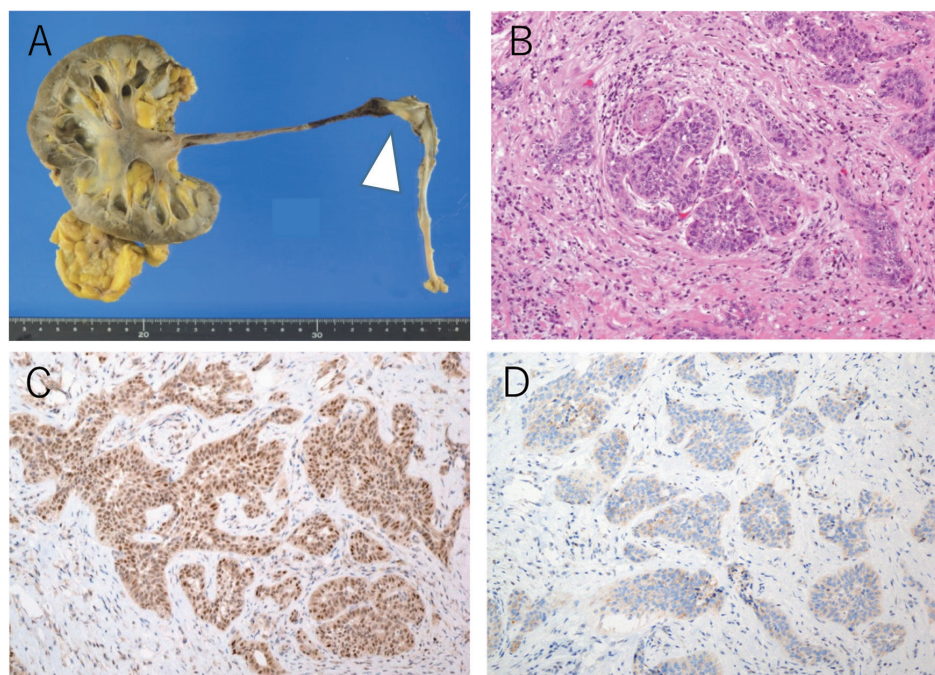


Fig. 4 Pathological observations

(A) Macroscopic appearance of the right kidney and ureter demonstrates an 11-mm-long yellowish-white tumor in the middle ureter (white arrow).

(B) HE staining of the right ureter (objective magnification, $\times 100$) showed that the tumors in the ureter had high nuclear density in all layers, increased N/C ratio, infiltrative growth and infiltration of the surrounding adipose tissue.

Immunohistochemical staining showed a normal expression of *MLH1* protein (ES05 Dako diluted by 50) (C) and a loss of *MSH2* protein expression (FE11 Dako diluted by 50) (D).

膀胱鏡, 尿管鏡検査 右 U2 に黄白色調腫瘤を認め、狭窄を伴っていた。生検は強い狭窄のため施行できなかった。

尿細胞診 右分腎尿細胞診は class II であった。

治療経過 臨床所見上は上部尿路上皮癌が強く疑われ、X 年 9 月に手術を施行した。

手術所見 右 U2 付近の癒着が強かったが、それ以外は癒着なく、後腹膜鏡下右腎尿管全摘除術を終了した。手術時間 4 時間 35 分で、出血量は 370 ml であった。

病理学的所見 肉眼的には中部尿管に、長径 11 mm の黄白色調腫瘤を認めた (Fig. 4A)。HE 染色では、尿管の腫瘍は全層に核密度が高く、N/C 比の増加を認め、浸潤性に増殖しており周囲脂肪組織に浸潤していた。尿路上皮癌 G2>G3, INFb, pT3, stage III であった (Fig. 4B)。免疫組織化学 (IHC) 検査で、*MLH1* 蛋白の発現は正常であったが (Fig. 4C)、*MSH2* 蛋白の発現消失を認めた (Fig. 4D)。Lynch 症候群の関連腫瘍として発生した尿路上皮癌であることが示唆された。

術後経過 術後 1 年 9 ヶ月現在、再発なく経過良好である。

考 察

Lynch 症候群は、1913 年に Aldred S. Warthin³⁾ が初めて胃癌、子宮内膜癌が家族内に集積する家系として報告し、Henry T. Lynch⁴⁾ が常染色体優性遺伝性疾患としての概念を確立した。その頻度は、一般集団の 250 ~ 1,000 人に 1 人とされている⁵⁾。

原因遺伝子は、*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* の 4 つのミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子と、*EPCAM* である¹⁾。MMR 修復機構 *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2* が機能不全を起こすと、ゲノム上に存在する 1 - 数塩基の反復配列 (マイクロサテライト領域) で DNA 複製時にミスマッチが生じやすくなる。腫瘍抑制 (*TGFBR2* 等)、細胞増殖、DNA 修復 (*MSH3*, *MSH6* 等) やアポトーシス (*BAX* 等) などに関わる遺伝子産物をコードする領域には反復配列が含まれており、これらの領域に変異が起こりやすい¹⁾。このため Lynch 症候群の関連腫瘍は、マイクロサテライト不安定性 (MSI) を示すことが多い。

Lynch 症候群の関連腫瘍には、大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、腎盂・尿管癌、胆道癌、脳腫

Table 1 Revised Bethesda guidelines for colorectal cancers for microsatellite instability testing

Tumors from patients with colorectal cancer (CRC) should be tested for MSI in the following situations:

CRC diagnosed in a patient younger than 50 years of age

Presence of synchronous, metachronous colorectal, or other Lynch syndrome (LS)-associated tumors^a regardless of age

CRC with an MSI-H histology^b diagnosed in a patient younger than 60 years of age

CRC diagnosed in a patient with one or more first-degree relatives with an LS-associated tumor, with one of the cancers being diagnosed before 50 years of age

CRC diagnosed in two or more first- or second-degree relatives with LS-associated tumors, regardless of age

a: LS-associated tumors include colorectal cancer, endometrial cancer, gastric cancer, small-intestinal cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, renal pelvic/ureteral cancer, biliary tract cancer, brain tumors, sebaceous gland adenomas, and keratoacanthomas

b: Tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphocytic reaction, mucinous/signet-ring differentiation, or medullary growth pattern

瘍、皮脂腺腫や角化棘細胞腫、小腸癌、などがある²⁾。大腸癌の70歳までの累積発癌リスクと平均発症年齢は、*MLH1*の変異保持者で46～49%, 43～45歳, *MSH2*で43～52%, 44歳, *MSH6*で15～44%, 51～63歳と報告されている⁶⁾。また、尿路上皮癌では、*MLH1*で0.2～5%, 52～60歳, *MSH2*で2～18%, 52～61歳, *MSH6*で0.7～7%, 52～69歳と報告されている⁶⁾。*PMS2*のデータは乏しい。尿路上皮癌の発癌リスクは*MSH2*の変異保持者の場合、*MLH1*や*MSH6*と比べて高く、注意が必要である⁶⁾。

Lynch症候群の診断に関しては、大腸癌の頻度が高く、かつ若年発症であるため、大腸癌が端緒となることが多い。大腸癌からLynch症候群を診断する流れとして、まず1次スクリーニングに、アムステルダム基準Ⅱ⁷⁾または改訂ベゼスダガイドライン²⁾(Table 1)を用い、臨床所見から遺伝学的検査の候補者を拾い上げる。次いで、腫瘍組織のMSI検査またはIHC検査による2次スクリーニングを行う。Lynch症候群の大腸癌は、90%以上でMSI-Hを示す¹⁾。MSI-Hの症例をMMR遺伝子検査の候補とする。IHC検査は、4種類のMMR遺伝子(*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*遺伝子)がコードしている蛋白の腫瘍組織における発現を調べる。蛋白の発現が消失していれば、その遺伝子の生殖細胞系列変異を疑う。MMR遺伝子の遺伝学的検査によってLynch症候群は診断が確定する¹⁾。自験例では、アムステルダム基準Ⅱは満たさないが、改訂ベゼスダガイドラインを満たし、かつ胃癌・大腸癌がMSI-Hを呈したことから遺伝学的検査が行われ、*MSH2*を原因とするLynch症候群と診断した。なお、近年欧米では、大腸癌や子宮内膜癌の全例を2次スクリーニングの対象とするユニバーサルスクリーニングが、より感度の高い診断方法として推奨されている⁶⁾。

Lynch症候群の関連腫瘍に対し、早期発見や発癌リスク低減を目的としたサーベイランスが提唱されている。

大腸では20～25歳から1～2年に1回の頻度で大腸内視鏡検査を行い、腺腫がある場合は摘除する^{1) 6)}。泌尿器系の関連腫瘍には尿路上皮癌が挙げられ、前立腺癌も関連腫瘍の可能性が報告されている⁸⁾。専門家からは30～35歳から年1回の検尿、尿細胞診が提唱されている⁹⁾。ただし、前述の如く*MSH2*バリエント保持者では、尿路上皮癌のリスクが高いものの、現在のところ予後の改善に有用性が証明されたサーベイランス方法はない。自験例では、尿路上皮癌の術後定期検査として、CT、尿細胞診、膀胱鏡で経過観察を行っている。

Lynch症候群の大腸癌に対する術式は、異時性多発癌のリスクを考慮し拡大大腸切除も選択肢となりうるが、上部尿路上皮癌に対しては、一般(散発性)の上部尿路上皮癌と同様の術式が行われる。治療成績は良好で、5年生存率は上部尿路上皮癌で85%、膀胱癌で93%とする前方視的研究の結果が近年報告された¹⁰⁾。

尿路上皮癌再発後の標準治療としては、ゲムシタビン、シスプラチンがあるが、*MSH2*バリエント保持者ではシスプラチン耐性があるという報告もある¹⁵⁾。Lynch症候群の薬物療法に関しては、免疫チェックポイント阻害薬が注目されている¹¹⁾。その効果を予測するバイオマーカーとして、さまざまな固形癌に見られるミスマッチ修復欠損があるが、Lynch症候群の腫瘍は高率にミスマッチ修復欠損を呈する。KEYNOTE-158試験では、ペンブロリズマブの尿路上皮癌に対する効果が報告されている¹¹⁾。自験例の尿路上皮癌でもIHCによりミスマッチ修復欠損が確認されており、再発した場合に標準治療後の治療法の選択肢の1つになりうる。また、大腸癌において、アスピリン内服が大腸癌発生リスクを低下させるという報告もある⁶⁾。

遺伝学的検査でLynch症候群の診断が確定している上部尿路上皮癌症例のわが国からの報告について、医学中央雑誌およびPubMed[®]で「Lynch症候群; Lynch syndrome」, 「上部尿路上皮癌; Upper urothelial

Table 2 Case reports of upper urothelial carcinoma in a patient with Lynch syndrome in Japan (2004–2020)

Case	Year	Author	Age	Sex	Position	Genetic testing
1	2004	Yamamoto, M. et al. ¹²⁾	51	Male	Ureter, Renal pelvis	<i>MSH2</i> c.1216C>T
2	2018	Shinji, U. et al. ¹³⁾	61	Female	Ureter	<i>MSH2</i> IVS13-2A>G
3	2018	Shinji, U. et al. ¹³⁾	62	Female	Ureter	<i>MSH2</i> exon 1-6 del
4	2020	Ito, T. et al. ¹⁴⁾	50	Male	Ureter	<i>MSH2</i> c.942+3A>T
5	2020	Ito, T. et al. ¹⁴⁾	64	Male	Ureter	<i>MSH2</i> c.942+3A>T
6	2020	Ito, T. et al. ¹⁴⁾	62	Male	Ureter	<i>MSH2</i> c.2635-3delC
Our case	2020	Hongo, T. et al.	56	Male	Ureter	<i>MSH2</i> c.942+3A>T

cancer」,「尿管癌: Ureteral cancer」をキーワードとし 2004 年から 2020 年までの期間で検索(会議録を除く)し, 自験例を加えた 7 例で集計した。発症年齢の中央値: 61 歳 (50 ~ 64), 男女比: 5 対 2, 腫瘍の部位: 腎盂癌 1 例, 尿管癌 7 例, 原因遺伝子は全例 *MSH2* バリエントであった (Table 2)。Lynch 症候群におけるわが国の尿路上皮癌は, 男性の *MSH2* バリエントが多かったが, これは欧米からの報告されている Lynch 症候群における尿路上皮癌の特徴と一致した。さらなる症例の蓄積が期待される。

結 語

癌ゲノム医療の推進に伴い,「遺伝子パネル検査」が 2019 年より保険収載された。このため泌尿器科領域の癌に MSI-H 腫瘍が同定されたり, 二次的所見として Lynch 症候群などの遺伝性腫瘍が疑われたりする機会も増えつつある。泌尿器科医は, Lynch 症候群に関する基礎知識を修得しておく必要がある。

本文の趣旨は, 第 317 回日本泌尿器科学会岡山地方会で発表した。

謝 辞

本稿で提示した症例の遺伝学的検査は, AMED の課題番号 JP10kk0205004 の支援を受けた。この場を借りて謝意を表する。

文 献

- 1) 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版, 東京. 2016.
- 2) Umar, A. et al.: Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch

Syndrome) and microsatellite instability. J. Natl. Cancer. Inst. **96**: 261–268, 2004.

- 3) Warthin, A. S.: Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan. 1895–1913. A. Int. Med. **12**: 546–555, 1913.
- 4) Lynch, H. T. et al.: Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. A. Int. Med. **117**: 206–212, 1966.
- 5) Tanakaya, K.: Current clinical topics of Lynch syndrome. Int. J. Clin. Oncol. **9**: 1013–1019, 2019.
- 6) National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 3. 2019: <http://www.nccn.org>. Accessed July 2020.
- 7) Vasen, H. F. A. et al.: The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). Dis. Colon. Rectum. **34**: 424–425, 1991.
- 8) Lim, A. et al.: Lynch syndrome and urologic malignancies: a contemporary review. Curr. Opin. Urol. **4**: 357–363, 2019.
- 9) Vasen, H. F. A. et al.: Revised guidelines for the clinical management of Lynch Syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut. **62**: 812–823, 2013.
- 10) Möller, P. et al.: Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. Gut. **67**: 1306–1316, 2018.

- 11) Feng, Yu. et al.: Different responses to anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) immunotherapy in a patient with Lynch syndrome and metachronous urothelial and colon cancer. *Oncol Lett.* **18**: 5085-5090, 2019.
- 12) 山本雅司・他：遺伝性非ポリポーシス大腸癌（Hereditary nonpolyposis colorectal cancer）に合併した異時性尿管腫瘍の1例. *日泌会誌.* **95**: 63-66, 2004.
- 13) Urakami, S. et al.: Clinicopathological characteristics of patients with upper urinary tract urothelial cancer with loss of immunohistochemical expression of the DNA mismatch repair proteins in universal screening. *Int. J. Urol.* **25**: 151-156, 2018.
- 14) Ito, T. 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.
- 15) Goodspeed, A. et al.: A whole-genome CRISPR screen identifies a role of MSH2 in cisplatin-mediated cell death in muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* **75**: 242-250, 2018.

UPPER UROTHELIAL CARCINOMA IN A PATIENT WITH LYNCH SYNDROME : A CASE REPORT

TOMOHIRO HONGO, TAIKI KANBARA, GAKU NODA,
AKIHIRO MORI AND TETSUYA NAKADA

Department of Urology, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center, Iwakuni, Japan

KOHJI TANAKAYA

Department of Surgery, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center, Iwakuni, Japan

KIWAMU AKAGI

Department of Cancer Prevention and Molecular Genetics, Saitama Prefectural Cancer Center, Saitama, Japan

TAKUYA SADAHIRA, MOTOO ARAKI AND YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Abstract:

A 55-year-old man visited our hospital for gastric and multiple rectal cancers in July X-1. Based on his family and medical history, the patient was suspected of having Lynch syndrome. Genetic testing revealed a pathogenic variant of *MSH2*, so the patient was formally diagnosed with Lynch syndrome. In July X, computed tomography revealed right hydronephrosis. The patient was referred to our department, as right ureteral cancer was suspected. Magnetic resonance imaging showed a mass in the right upper ureter. Ureteroscopy revealed a papillary tumor at the right middle ureter. A biopsy was not performed due to severe ureteral stenosis. Right selective upper urinary tract cytology was class II. Due to the clinical findings, ureteral cancer was strongly suspected. The patient underwent right retroperitoneoscopic nephroureterectomy in September X. The pathologic findings were consistent with urothelial carcinoma. The expression of MLH1 protein was normal, but MSH2 protein expression was lost, so urothelial carcinoma arising as an associated cancer of Lynch syndrome was suggested. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged 11 days after surgery. As of one year and nine months postoperatively, there has been no recurrence. In a tally of seven cases of urothelial carcinoma in a patient with Lynch syndrome in Japan, the median age of onset was 61 (50-64) years old with a male to female ratio of 5:2. All cases were of the *MSH2* variant. The accumulation of more cases is desired. (Nishinohon J. Urol. **82**: 477-482, 2020)

key words : Lynch syndrome, urothelial carcinoma, ureteral cancer, *MSH2*, mismatch repair