

## 尿路上皮癌に対し集学的治療で完全奏効を得られた リンチ症候群の一例

藤元総合病院泌尿器科<sup>1)</sup> 宮崎大学医学部泌尿器科<sup>2)</sup>

白川達也\*<sup>1)</sup>・賀本敏行<sup>2)</sup>・向井尚一郎<sup>2)</sup>・長野正史<sup>1)</sup>・村嶋隆哉<sup>2)</sup>

植野 堯<sup>2)</sup>・三宅那央<sup>2)</sup>・押川英央<sup>2)</sup>

(受付日: 2023 年 7 月 3 日, 受理日: 2023 年 9 月 6 日)

### 抄録:

患者は 75 歳, 男性。リンチ症候群を基礎疾患にもつ方。胃癌, 大腸癌, 小腸癌に対し複数回の手術歴あり。201X 年 2 月に肉眼的血尿を認め当院受診。膀胱鏡で膀胱内に多発する腫瘍性病変を認めた。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBt) を施行し尿路上皮癌の診断となった。その後左尿管に再発を認め 201X 年 11 月に左腎尿管全摘除術を施行。201X+1 年 5 月に膀胱左側壁の肥厚認め尿路上皮癌の再発が疑われたため Pembrolizumab を約 2 年間投与した。201X+3 年 5 月 CT 検査で左側壁の壁肥厚改善あり完全奏効と診断し Pembrolizumab 投与終了した。再度左側壁の壁肥厚を認め, 再度再発疑われたため GC 療法を計 6 コース施行したところ壁肥厚は改善した。病理結果でも明らかな悪性所見を認めなかった。現在のところ再発なく経過している。

今回我々はリンチ症候群を基礎疾患にもつ患者で, 集学的治療により完全奏効を得られた尿路上皮癌の一例を経験したため若干の文献的考察を交えて報告する。  
(西日泌尿. 86: 18-22, 2023)

キーワード: リンチ症候群, 尿路上皮癌

### 緒 言

リンチ症候群は, ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを主な原因とする常染色体顕性遺伝性疾患であり, 患者や家系内に大腸癌, 子宮内膜癌をはじめ, 様々な悪性腫瘍が発生する<sup>1)</sup>。また頻度は高くないが泌尿器腫瘍も発症すると報告されている<sup>2,3)</sup>。今回リンチ症候群に発症した尿路上皮癌に対し集学的治療により完全奏効が得られた症例を経験したので報告する。

### 症 例

**患者** 75 歳, 男性

**既往歴** 47 歳 胃癌, 大腸癌

66 歳 胃癌再発, 小腸癌

75 歳 大腸癌

**現病歴** 患者は 47 歳から様々な消化器癌の既往があり, 他院外科にてフォローをされていた。201X 年 2 月に肉眼的血尿を認めたため精査加療目的に当科に紹介受

診となった。膀胱鏡検査で膀胱内に多発する有茎性乳頭状腫瘍を認め (Fig. 1), TURBt の結果, urothelial carcinoma (UC), high grade, pT1 と診断された。201X 年 4 月に 2nd TURBt を行い UC, high grade, pTa であったため BCG 膀胱内注入を 8 回施行したところ, その後再発は認めていなかった。

若年から消化器癌や泌尿器癌の既往歴と家族歴があり, リンチ症候群の可能性が疑われたため, 201X 年 10 月に他院外科主導により遺伝子検査を施行され MSH2 遺伝子異常が明らかとなり, リンチ症候群の診断となった。サーベイランス目的に造影 CT と上部・下部消化管内視鏡検査を施行されたが, 造影 CT では左尿管の壁肥厚と左水腎症を認めた (Fig. 2)。尿細胞診は陰性だった。上部消化管内視鏡では空腸に多発ポリープを認めたが生検の結果は良性腺腫の診断であった。また下部消化管内視鏡では早期大腸癌を疑うポリープを認めたため, 外科と協議の結果, 内視鏡的粘膜下層剥離術を先行したのちに, 当科で左腎尿管全摘除術を行う方針とした。201X 年 11 月に腹腔鏡左下腎尿管全摘除術を施行した。病理結果は UC with squamous differentiation, high grade, INFb, pT3, v1, Ly1, u-ltx, RM0 であった。

\* 〒 885-0055 宮崎県都城市早鈴町 17-1  
TEL 0986-22-1717

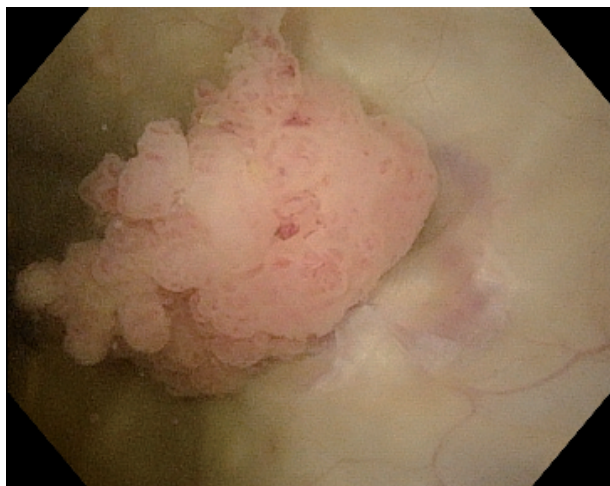


Fig. 1 This figure shows multiple papillary tumors in the bladder on cystoscopy



Fig. 2 This figure shows thickening of the left ureteral wall

その後再発なく経過していたが、201X+1年5月にフォローアップのCTで膀胱左側壁の壁肥厚あり、膀胱鏡では左側壁は明らかな腫瘍性病変を認めないが浮腫状であった。尿細胞診は陰性だった。また下部消化管内視鏡では大腸癌の再発を疑う多発ポリープを認めた。外科主導により大腸癌が根治切除後の早期再発であることやMSI-Highであることを考慮し、大腸癌の病名で保険適用しPembrolizumabの投与を施行した。その間検尿、膀胱鏡、尿細胞診、CT検査によるフォローを行った。約2年間の投与を行い、201X+3年5月に膀胱鏡で明らかな悪性所見を認めず、CT検査で膀胱左側壁肥厚の改善を認めた。また下部消化管内視鏡で大腸癌を疑うポリープの消失を認めたため、CRと判断し投与を終了とした。

201X+3年12月に膀胱鏡で左側壁の粘膜不整と浮腫状変化を認め、CT検査では膀胱左側壁肥厚を認めたため、201X+4年1月にTURBtを施行した。病理結果は

UC with squamous and glandular differentiation, pT1で膀胱癌の再発と診断した。CT画像所見と総合的に判断しTURBtでの根治切除は困難と判断。遠隔転移は認めなかったが、胃癌と大腸癌に対し濃厚な腹部手術歴があることと人工肛門が増設状態であることを考慮し、膀胱全摘を行わず201X+4年4月よりGC療法を3コース施行した。3コース施行時点で造影CTを評価したところ膀胱左側壁肥厚は著変なかったため、さらに3コース施行することとした。計6コース施行後の201X+4年10月のCTで膀胱左側壁肥厚の改善を認め、翌月にTURBtを行ったが悪性所見は認めず尿細胞診も陰性だった。完全奏効と判断しGC療法を終了した。その後半年再発なく経過している。

## 考 察

リンチ症候群は、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを主な原因とする常染色体顕性遺伝性疾患であり、患者や家系内に大腸癌、子宮内膜癌をはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する。全大腸癌の2～5%程度がリンチ症候群と言われている<sup>4,5)</sup>。常染色体顕性遺伝形式をとり本邦では数万人以上が患者であると推察されている。リンチ症候群は大腸や子宮内膜、卵巣、胃、小腸、肝胆道系、腎盂・尿管癌などの若年発症、異時性あるいは同時性の発症が特徴である。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>1,2,6-8)</sup>。また最近では膀胱癌、前立腺癌についてもリンチ症候群関連腫瘍の可能性が示唆されている<sup>9-11)</sup>。平均発症年齢は43～45歳程度とされ、20歳未満での発症はまれである。原因遺伝子として、生殖細胞系列でのMSH2, HLH1, MSH6, PMS1, PMS2などのミスマッチ修復遺伝子の変異が特定されている<sup>12)</sup>。ミスマッチ修復遺伝子が異常をきたすことにより、マイクロサテライト領域に反復回数の異常が好発するようになり、DNAに異常が蓄積され細胞の癌化が誘発されるとされている。

リンチ症候群の診断には、既往歴や家族歴を有する患者に対し3つのステップで診断することが推奨されている。第一次スクリーニングとして、アムステルダム基準II<sup>13)</sup> (Table 1)あるいは改訂ベセスダガイドライン<sup>14)</sup> (Table 2)を満たすかを確認する。続いて第二次スクリーニングとしてマイクロサテライト不安定性検査を行うか、免疫組織学的検査で高頻度マイクロサテライト不安定性またはミスマッチ修復タンパクの消失を確認する。しかし現在のところ本邦ではマイクロサテライト不安定性検査のみ保険収載されている。最後に確定診断として、

Table 1 This table shows the Amsterdam II criteria

| 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。                      |

Table 2 This table shows the revised Bethesda guidelines

| 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 歳未満で診断された大腸癌。                                            |
| 2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性の大腸癌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高頻度マイクロサテライト不安定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。 |

Table 3 Lynch syndrome requires planned surveillance

| 部位     | 検査方法                      | 検査開始年齢    | 検査間隔    |
|--------|---------------------------|-----------|---------|
| 大腸     | 大腸内視鏡                     | 20 ～ 25 歳 | 1 ～ 2 年 |
| 子宮・卵巣  | 経膈超音波検査、子宮内<br>膜組織診または細胞診 | 30 ～ 35 歳 | 1 年     |
| 胃・十二指腸 | 上部消化管内視鏡検査                | 30 ～ 35 歳 | 1 ～ 3 年 |
| 尿路     | 検尿または尿細胞診                 | 30 ～ 35 歳 | 1 年     |

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同定するが、現在のところ本邦では保険収載されていない。

近年欧米ではユニバーサルスクリーニングとして全て（あるいは 70 歳以下）の大腸癌や子宮内膜癌に対し第二次スクリーニング検査を行うことが、感度と費用対効果の高い方法として推奨されている<sup>15,16)</sup>。ただしユニバーサルスクリーニングから得られた大腸癌患者におけるリンチ症候群の頻度は海外で 2.4 ～ 3.7 %<sup>17,18)</sup>、本邦は 0.7 %<sup>19)</sup>と報告されており頻度が海外に比べ低い可能性が示唆され評価は定まっていない。また Ju ら<sup>7)</sup>は、上部尿路癌の 1 ～ 3 % が本疾患と推定し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。

リンチ症候群の患者では、計画的なサーベイランスが推奨されている（Table 3）。大腸癌では、定期的かつ生涯的なサーベイランスにより大腸癌による死亡率を大幅に抑制する効果が示されている<sup>20)</sup>。一方で泌尿器関連腫瘍を含む他の関連腫瘍については定期的な検尿、尿細

胞診含め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報告されていない<sup>16,21,22)</sup>。本患者においても通常の腫瘍と同様にフォローを行うしかないというのが現状であると思われる。しかし再発率が高い可能性や他関連腫瘍の再発の可能性も念頭に置くことにより予後の改善に寄与することができるとと思われる。

リンチ症候群の大腸癌は約 90 % がマイクロサテライト不安定性を有していることが分かっている。よってリンチ症候群の進行・再発大腸癌では Pembrolizumab の投与が推奨されている。本症例では尿路上皮癌の second line の治療法として Pembrolizumab が採用されているため外科と協議し投与を行った。リンチ症候群の尿管癌においてどの程度の割合でマイクロサテライト不安定性を有しているかを報告する文献は検索した限りは認めず、組織標本で免疫組織学的検査を行うことで化学療法を選択について、より信頼性が高まったかもしれない。

## 結 語

リンチ症候群の患者で集学的な治療により完全奏効を得られた症例を経験した。このような症例では再発率が高い可能性や他関連腫瘍の再発の可能性を念頭において緻密なフォローアップと早期発見・早期治療を行う必要があると思われる。

## 文 献

- 1) Joost, P. et al.: Urinary tract cancer in Lynch syndrome; increased risk in carriers of MSH2 mutation. *Urology*. **86**: 1212-1217, 2015.
- 2) Roupret M. 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.
- 3) Goldberg, H. et al.: Lynch syndrome in urologic malignancies-what does the urologist need to know? *Urology*. **134**: 24-31, 2019.
- 4) Lynch, H. T. and de la Chapelle, A.: Hereditary colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **348**: 919-932, 2003.
- 5) 稲田麻里・他：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.
- 6) 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.
- 7) Ju, J. Y. et al.: Universal Lynch syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* **42**: 1549-1555, 2018.
- 8) 富田尚裕・福永 睦：遺伝性非ポリポーシス性大腸癌の臨床的特徴と治療. *家族性腫瘍* **3**: 54-56, 2003.
- 9) Win, A. K. et al.: Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J. Clin. Oncol.* **31**: 958-964, 2012.
- 10) Raymond, V. M. et al.: Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J. Clin. Oncol.* **31**: 1713-1718, 2013.
- 11) 菅野康吉：遺伝性非ポリポーシス性大腸癌の分子遺伝学. *医学のあゆみ* **211**: 238-244, 2004.
- 12) Duraturo, F. et al.: Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: old lessons and current challenges. *Oncol. Lett.* **17**: 3048-3054, 2019.
- 13) Vasen, H. F. et al.: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*. **116**: 1453-1456, 1999.
- 14) Umar, A. et al.: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**: 261-268, 2004.
- 15) Adar, T. et al.: Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer*. **124**: 3145-3153, 2018.
- 16) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2. 2019. Available from: <http://www.nccn.org>.
- 17) Canard, G. et al.: Screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: are we doing enough? *Ann. Surg. Oncol.* **19**: 809-816, 2012.
- 18) Julie, C. et al.: Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am. J. Gastroenterol.* **103**: 2825-2835; quiz 2836, 2008.
- 19) Chika, N. et al.: Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **47**: 108-117, 2017.
- 20) Jarvinen, H. J. et al.: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. **118**: 829-834, 2000.
- 21) Vasen, H. F. et al.: Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome: recommendations by a group of European experts. *Gut*. **62**: 812-823, 2013.
- 22) Giardiello, F. M. et al.: Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome:

a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *AM. J. Gastroen-*

*terol.* **109**: 1159–1179, 2014.

## COMPLETE RESPONSE OF UROTHELIAL CARCINOMA TO MULTIDISCIPLINARY TREATMENT IN A PATIENT WITH LYNCH SYNDROME : A CASE REPORT

TATSUYA SHIRAKAWA AND MASAFUMI NAGANO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fujimoto Medical System, Miyazaki, Japan

TOSHIYUKI KAMOTO, SHOICHIRO MUKAI, TAKAYA MURASHIMA,  
TAKASHI UENO, NAO MIYAKE AND YOSHIHISA OSHIKAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki University, Miyazaki, Japan

### Abstract :

The patient was an 75-year-old man with Lynch syndrome as an underlying disease. He had undergone multiple surgeries for gastric, colorectal, and small intestine cancers.

In February 201X, the patient visited our hospital with gross hematuria. Cystoscopy revealed multiple neoplastic lesions in the bladder. Transurethral surgery for malignant bladder tumor was performed, and the patient was diagnosed with urothelial carcinoma. After that, recurrence was observed in the left ureter, and left nephroureterectomy was performed in November 201X. From May 201X+1, pembrolizumab was administered for about 2 years because of the suspicion of recurrence of urothelial carcinoma due to thickening of the left bladder wall and suspicion of urothelial cancer. In May 201X+3, CT examination showed improvement in the wall thickening on the left side wall, and the patient was diagnosed with CR. Accordingly, the administration of pembrolizumab was discontinued. However, thickening of the left wall was confirmed again, and recurrence was suspected again. Six courses of GC therapy were performed, and the thickening improved. Pathological results showed no obvious malignant findings. Six months have passed without recurrence.

In this paper, we report a case of urothelial carcinoma in a patient with Lynch syndrome as an underlying disease who achieved a complete response to multidisciplinary therapy.

(*Nishinohon J. Urol.* **86**: 18–22, 2023)

key words : Lynch syndrome, urothelial carcinoma

---