

Lynch 症候群について

2021 年

日本消化器病学会附置研究会

がんゲノム医療時代における Lynch 症候群研究会

目 次

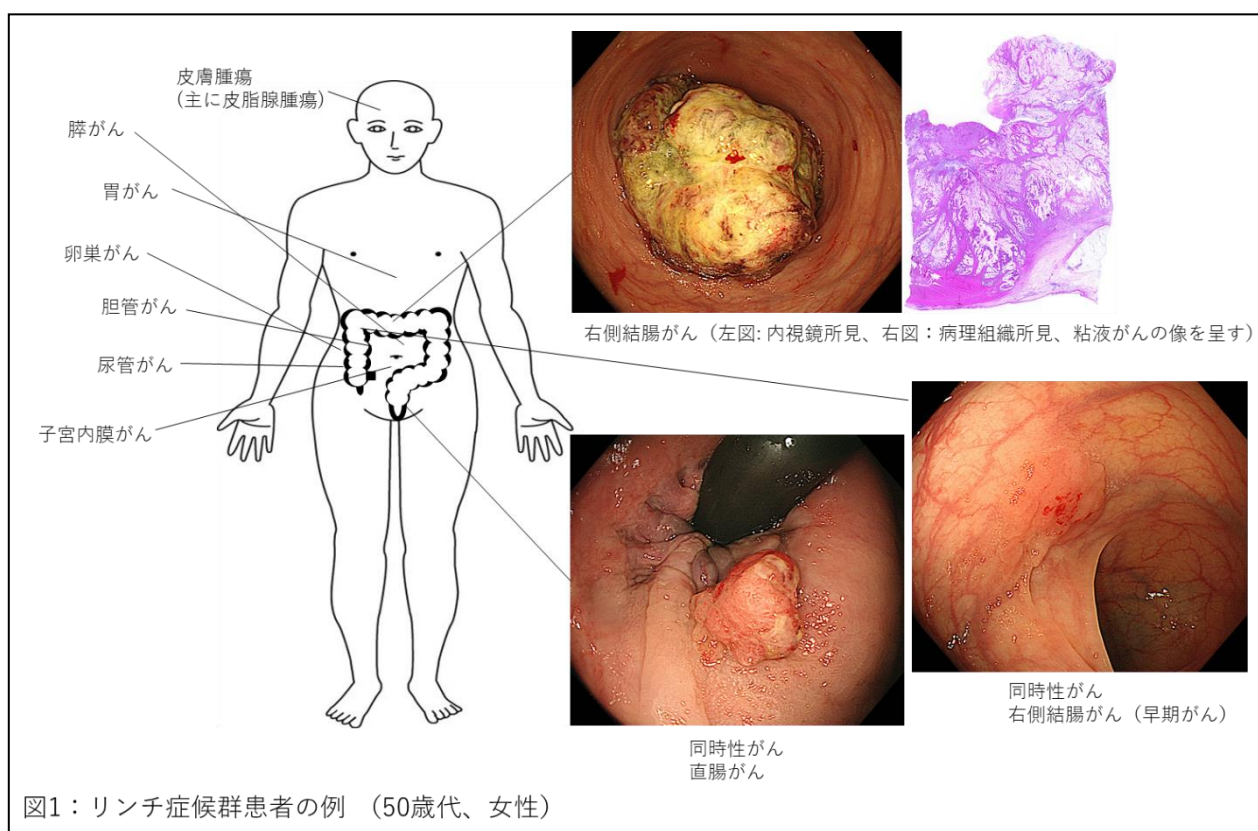
1. リンチ症候群を知っておきましょう	2
2. リンチ症候群とは	2
3. 以下のような所見があればリンチ症候群を考慮しましょう（診断手順）	3
4. ユニバーサルスクリーニングとは	4
5. MSI 検査とは	4
6. ミスマッチ修復蛋白質に対する免疫組織化学染色検査（免疫染色）とは	5
7. <i>BRAF</i> 検査について	5
8. リンチ症候群の確定診断(遺伝学的検査)について	5
9. リンチ症候群を疑った場合の紹介先	5
10. 大腸がんの手術について	5
11. 大腸がん以外の関連腫瘍への対応	6
12. 術後サーベイランス	6
13. 血縁者に対する対応について	7
【文献】	7

1. リンチ症候群を知っておきましょう

リンチ症候群の症例を図1に示します。リンチ症候群は、頻度の高い遺伝性腫瘍症候群（生まれつきがんになりやすい体質）の一つです。一方で、サーベイランスを行うことなどにより予後の大きな改善が期待できる疾患です。

近年、リンチ症候群のスクリーニング検査にも用いられるマイクロサテライト不安定性（microsatellite instability: MSI）検査の保険適用が、免疫チェックポイント阻害剤（ペムブロリズマブやニボルマブ）のコンパニオン診断や、大腸がん術後の化学療法の際の薬剤選択の判断材料として拡大されました。また、がんゲノム医療として、がんゲノムプロファイリング検査が保険収載されたことからリンチ症候群が疑われる症例に出会う機会が急増しています。

消化器領域のみならず、広くがん診療にたずさわる臨床医にとって、リンチ症候群への適切な対応が求められる時代になってきました。



2. リンチ症候群とは

リンチ症候群は、生殖細胞系列においてミスマッチ修復遺伝子に、病気を引き起こす先天的な変化（病的バリエーション）を持っていることが原因の、常染色体優性遺伝性疾患です。全大腸がん患者の中でがん家族歴があるなど遺伝性素因を示唆する大腸がんは約30%程度と言われており^{1,2}、中でも原因遺伝子が明らかな遺伝性大腸がんの全大腸がんに占める割合は約5%です³。このうちリンチ症候群の占める割合は高く、全大腸がんの約1-4%^{4,5}がリンチ症候群に伴う大腸がんと言われています。

ミスマッチ修復遺伝子は、**細胞分裂の際のDNA複製時に生じる塩基の不对合（ミスマッチ）の修復を担っています**。主なミスマッチ修復遺伝子には、**MLH1**、**MSH2**、**MSH6**、**PMS2**の4つがあります。リンチ症候群では、DNA複製の際に生じる突然変異の修復が困難となり、がん関連遺伝子

に突然変異が蓄積しやすくなります。その結果として最終的にがんが発生します。リンチ症候群の患者では大腸がん、子宮内膜がん（子宮体がん）をはじめ、卵巣がん、胃がん、小腸がん、胆道がん、膵がん、腎盂・尿管がん、脳腫瘍、皮膚腫瘍（主に、皮脂腺腫瘍）（以上をリンチ症候群関連腫瘍と呼びます。）など様々な悪性腫瘍がより若年で高率に発生したり重複発生したりする傾向があります。

3. 以下のような所見があればリンチ症候群を考慮しましょう（診断手順）

- ① **若年者（50歳未満）で大腸がん**に罹患する
- ② **血縁者に比較若く大腸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胃がんなどのがん罹患者が多い**
- ③ 一人の方に**多臓器にわたって同時性・異時性**にがん（リンチ症候群関連腫瘍）が多発する
- ④ コンパニオン診断のマイクロサテライト不安定性検査で陽性
- ⑤ 腫瘍組織の**がんゲノムプロファイリング検査**でミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーションを認める

といった患者を診察した際にはリンチ症候群を疑ってください。

リンチ症候群を疑うべき基準として、2つの基準 [アムステルダム基準 II⁶(表 1)と改訂ベセスダガイドライン⁶(表 2)] が提唱されています。**改訂ベセスダガイドライン**は 70-90%のリンチ症候群を拾い上げられます。**アムステルダム基準 II**をみたす場合はリンチ症候群である可能性がより高くなります (図 2)。

いずれかの基準を満たす場合、

MSI 検査の候補となります。腫瘍組織の MSI 検査で陽性、すなわち高頻度 MSI (high-frequency MSI: MSI-H) の場合、*BRAF* 検査を行います。さらに *BRAF* 検査が陰性の場合、血液検査にて生殖細胞系列のミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査（保険未収載）を行い、結果が陽性の場合にリンチ症候群の診断が確定します。

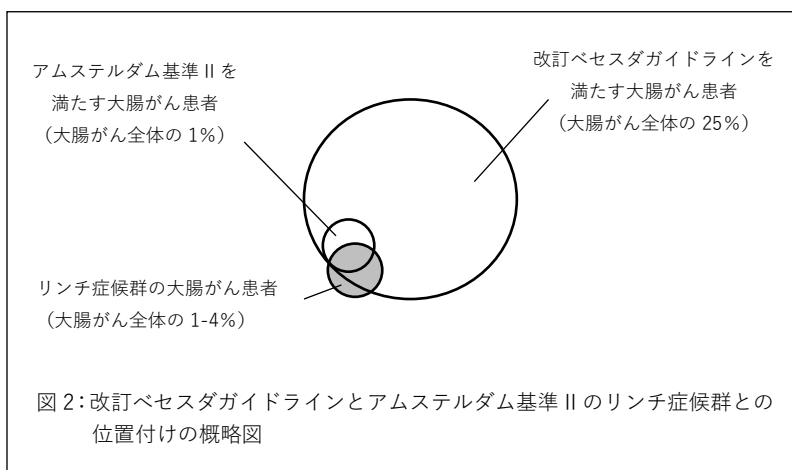


表 1：アムステルダム基準 II(1999)

少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC(リンチ症候群)関連腫瘍(大腸がん、子宮内膜がん、腎盂・尿管がん、小腸がん)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 人のがんは 50 歳未満で診断されている。
4. 腫瘍は病理学的にがんであることが確認されている。
5. FAP が除外されている。

表 2：改訂ベセスダガイドライン(2004)

以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

1. 50 歳未満で診断された大腸がん。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸がん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 MSI-H の組織学的所見**を有する大腸がん。
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、そのうち一つは 50 歳未満で診断された大腸がん。
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がん。

*：大腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵がん、胆道がん、小腸がん、腎盂・尿管がん、脳腫瘍
(通常はターコット症候群にみられる glioblastoma)、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

**：腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液がん・印環細胞がん様分化、髄様増殖

なお、コンパニオン診断の MSI 検査で陽性となった場合や、腫瘍組織でのがんゲノムプロファイリング検査でミスマッチ修復遺伝子の病的バリエーションを認める場合も、リンチ症候群を疑う必要があります。

4. ユニバーサルスクリーニングとは

改訂ベセスダガイドラインの基準を満たす症例を対象に MSI 検査を行っても、10-30%のリンチ症候群が見逃されます。そこで、**全て(あるいは 70 歳以下)の大腸がんや子宮内膜がんを対象に、より広く MSI 検査やミスマッチ修復蛋白質に対する免疫染色を行う方法**も提唱されています。このように広く MSI 等を実施する方法を Universal Tumor Screening と呼びます。まだ本邦では、一部の施設で研究的に行われているのみです。

5. MSI 検査とは

ヒト細胞は約 30 億個の遺伝情報を持っていますが、この中で例えば A や AC といった 1 から数塩基の配列が繰り返し並んでいる領域をマイクロサテライトといいます。この領域は何度も同じ文字(塩基)が繰り返されているため、DNA 複製の際に読み間違いがよく起こります。リンチ症候群の患者では、ミスマッチ修復機構が上手に働かなくなることで、間違えたままの細胞が増えてきます。**この様な現象を MSI といいます。**リンチ症候群の大腸がんの 90%以上は MSI-H を認めるとされています⁷。一方、大腸がん全体に対する MSI-H の割合は、約 6%です^{8,9}、MSI 検査はリンチ症候群を疑う症例を絞り込むスクリーニング検査として有用です。MSI-H であれば、リンチ症候群の可能性が高くなります。MSI 検査は、**リンチ症候群が疑われる大腸がん症例を対象とする悪性腫瘍遺伝子検査として保険収載されており**、どこの施設でも実施可能です。検査の実施に際しては遺伝性のがんの体質である可能性について説明と検査に対する同意が必要です。

6. ミスマッチ修復蛋白質に対する免疫組織化学染色検査（免疫染色）とは

リンチ症候群関連腫瘍の大半では、ミスマッチ修復遺伝子である *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* のいずれかの遺伝子の両アレルに不活化が起きており、その大部分の症例でその遺伝子に対応する蛋白質（ミスマッチ修復蛋白質）の発現が消失しています。そこで、ミスマッチ修復蛋白質に対する免疫染色が MSI 検査の代わりとして用いられます。この免疫染色の利点は、**原因遺伝子を推定できる**ことです。一方、欠点は現時点では保険収載されていないことです。免疫染色の実施に際しても MSI 検査と同様に説明と同意が必要です。日本でも一部の病院では研究として実施されています。

7. BRAF検査について

ミスマッチ修復異常を示すもののリンチ症候群ではない散発性大腸がんの大半は *MLH1* プロモーター領域のメチル化による *MLH1* 発現抑制を原因としています。このような散発性大腸がんでは約 40% が *BRAF*V600E 陽性（体細胞バリエーションを伴う）ですが、リンチ症候群ではほとんどが陰性です。つまり、**BRAF 検査陽性であればリンチ症候群はほぼ否定できる**ため、遺伝学的検査を行う必要がありません。このため MSI-H または免疫染色で *MLH1* 蛋白質の発現消失を認める症例では、腫瘍組織の *BRAF* 検査を行います¹⁰。なお *BRAF* 検査は保険収載されています。

8. リンチ症候群の確定診断(遺伝学的検査)について

遺伝学的検査は、患者の血液を用いて、ミスマッチ修復遺伝子の**生殖細胞系列病的バリエーション**の有無を直接検査します。ミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査は保険収載されておらず、全額自己負担もしくは研究として実施しているのが現状です。

遺伝学的検査の前後に遺伝カウンセリングを行う必要があります。

9. リンチ症候群を疑った場合の紹介先

リンチ症候群の患者に対しては、大腸がん以外の関連腫瘍に対するサーベイランスや、血縁者への対応が重要です。専門的で長期にわたる医学的管理を要するので、既往歴・家族歴や MSI-H にてリンチ症候群を疑う場合には、**遺伝カウンセリングや遺伝学的検査の実施体制が整備された専門施設への紹介を検討してください。** 遺伝性腫瘍の専門家やその施設に関しては、一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会のホームページ http://jsht.umin.jp/data/specialist_list.pdf などをご参照ください。

10. 大腸がんの手術について

大腸がんに対して外科手術を行う際に、散発性大腸がんと同等の切除範囲を超えて結腸全摘術や大腸全摘術を行うことを**拡大手術**といいます。リンチ症候群患者での初発大腸がんの術式として拡大手術は異時性大腸がん発生の危険性を低下する目的で選択肢の一つに挙げられます¹¹が、死亡率が低下するというエビデンスは現時点では認めません。なお、生殖細胞系列にてミスマッチ修復遺伝子に病的バリエーションを持つものの大腸がん未発症の方に対する予防的大腸切除は推奨されていません。

11. 大腸がん以外の関連腫瘍への対応

リンチ症候群の患者では、大腸がん以外の消化器腫瘍（胃がん、十二指腸がん含む小腸がん、胆道がん、膵がんなど）、婦人科腫瘍（子宮内膜がん、卵巣がんなど）、泌尿器腫瘍（腎盂・尿管がんなど）、その他のがん（脳腫瘍、皮膚腫瘍など）に罹患するリスクが高いです。本邦からの報告では、リンチ症候群の大腸がん患者では、胃がんを 15%、子宮内膜がんを 15%、腎盂・尿管がんを 6%、小腸がんを 5%に認めていました¹²。しかし、大腸以外のいずれの関連腫瘍に対しても、リンチ症候群に対する治療上の特別な配慮についての明らかなエビデンスはなく、リンチ症候群に関連する学会や専門家などの意見に基づいたサーベイランスや、子宮内膜がん・卵巣がんに対する予防的手術が考慮されているのが現状です。なお、リンチ症候群を疑うような大腸がん患者（若年発症、既往歴、家族歴あり）に対しては、**大腸手術の術前に関連腫瘍（胃がん、十二指腸がん、婦人科がん、泌尿器がん）のスクリーニングを行っておくことが望ましい**です。

12. 術後サーベイランス

リンチ症候群の大腸がんの術後では、異時性多発大腸がんの発生の危険性が高いため、**生涯にわたって定期的な大腸内視鏡検査と腺腫の摘除が必要です**。大腸がん以外の関連腫瘍のサーベイランス方法としては、遺伝性大腸がん診療ガイドラインでは**表 3** の様な方法が提唱されています¹³。リンチ症候群の方が、不正性器出血や、下腹部痛、腹部膨満感、尿意切迫などの症状を認めた場合は婦人科がんの可能性があるため、婦人科受診を勧めてください。また *MSH2* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントを有する方には、泌尿器がんの危険性が高いため、定期的な検尿（または尿細胞診）を行うか、検討してください。

表 3：リンチ症候群の主な関連腫瘍に対するサーベイランスの目安

部位	検査方法	検査開始年齢	検査間隔	コメント
大腸	大腸内視鏡	20-25 歳	1-2 年	
子宮・卵巣	経膈 US、 子宮内膜細胞診、 CA125	30-35 歳	1 年	
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡	30-35 歳	1-3 年	胃がんリスクの高い集団、 または胃・十二指腸がんの 家族歴がある場合に考慮
尿路	検尿 (または尿細胞診)	30-35 歳	1 年	<i>MSH2</i> バリエント、または 尿路上皮がんの家族歴があ る場合に考慮

US; 超音波エコー

大腸癌研究会編、金原出版発行「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版」p.78 表 19 を引用

13. 血縁者に対する対応について

患者がリンチ症候群と診断された場合には、本人の他に、血縁者にも常染色体優性遺伝性疾患であることを説明することが望ましいです。血縁者の遺伝学的検査の時期は、リンチ症候群の関連腫瘍の発症は一般に成年期以降になるため、原則的に成年期以降としてください。ただし、遺伝学的検査を受けるかどうかは、検査のメリット、デメリットに関する情報提供を含めた遺伝カウンセリングを通じ、本人の自律的な意思決定を尊重してください。遺伝学的検査で陽性、または遺伝学的検査を行っていない血縁者に対しては、サーベイランスの必要性、開始時期についての情報を提供してください。

【文献】

1. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85
2. De Rosa M, Pace U, Rega D, et al.: Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 34: 1087-1096
3. Macaron C, Leach BH, Burke CA: Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol* 2015; 111: 103-111
4. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al.: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-1860
5. Barrow E, Hill J, Evans DG: Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 229- 240
6. Vasen HF: Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18: 81s-92s
7. Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP, et al.: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54: 1645-1648
8. Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al.: The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett* 2004; 216: 55-62
9. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, et al.: Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis* 2009; 30: 494-499
10. Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, et al.: Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer* 2018; 124: 3145-3153
11. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al.: Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147: 502-526
12. Ikenoue T, Arai M, Chikashi I et al.: Importance of gastric cancer for the diagnosis and surveillance of Japanese lynch syndrome patients. *J Hum Genet* 2019; 64: 1187-94
13. Malik SS, Lythgoe MP, McPhail M, et al.: Metachronous colorectal cancer following segmental or extended colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2018; 17: 557-564

【製作ワーキング・グループ】(五十音順)

京都府立医科大学	石川秀樹
埼玉医科大学総合医療センター	石田秀行
広島大学	卜部祐司
徳島大学	高山哲治
広島大学	田中信治
岩国医療センター	田中屋宏爾
京都大学	中島健

2021年5月31日