

特集

がんゲノム医療と個別化予防の
中国・四国地方での展開を目指して

患者会と共に展開する遺伝性大腸癌の医療

田中屋宏爾

国立病院機構岩国医療センター 外科, がんゲノム診療部

キーワード: 患者会, 遺伝性大腸癌, リンチ症候群, 家族性大腸腺腫症

Hereditary colorectal cancer in clinical practice, in coordination with a patients' association

Kohji Tanakaya

Department of surgery, Division of cancer genome-based diagnostic and treatment, National hospital organization,
Iwakuni clinical center

はじめに

2019年6月, 国の隔離政策による元ハンセン病患者家族の被害を認めた判決を地裁が下し, 国は救済のための立法措置を講じる考えを示した. わが国に患者会が生まれてから約70年経った. その黎明期には, 結核, ハンセン病や, 知的・精神障害などの患者や家族が団体を結成した. 1951年(昭和26年)に設立された全国国立立らい療養所患者協議会(全患協)による政府への法改正の要求は, 患者会活動の先駆けの一つに挙げられるが, 患者・家族同士による思いの共有と情報交換を行い, 支えあひながら, 偏見の排除や生活保障を求めた社会運動を行ってきた¹⁾. 今日では, 日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)が診療ガイドラインの作成で重点課題のすべてに多様な患者・市民の立場からの価値観や希望意見を反映させるよう規定するなど²⁾, 患者会・家族会の声は公助としての医療政策や臨床現場にまで影響力を持つようになっていく.

同じ2019年6月, がんの個別化治療を目的とした「がん遺伝子パネル検査」が公的医療保険に搭載された. これは単に適用の追加承認にとどまらず, がん治療のルネサンスともいえる大きな変革が始まったことを意味する. 「標準治療がない, もしくは終了となった固形がんの患者」が「がん遺伝子パネル検査」の対象であり, 潜在的には極めて広範ながん患者が検査対象とな

りうる. そして, このがんゲノム医療の臨床実装とともに注目を集め始めたのが, 本稿の主題に取り上げた遺伝性大腸癌などの遺伝性腫瘍である. がん細胞の体細胞変異を検出する「がん遺伝子パネル検査」の本来の目的はがんの診断, 治療や予後予測であるが, その副産物として被験者の数%に遺伝性腫瘍の原因となる生殖細胞系列の遺伝子バリエーション(二次的所見)が同定される³⁾. 二次的所見のうち患者本人や血縁者の健康管理上有益な場合では, その結果を被検者に開示し, 遺伝性腫瘍に関しても適切な医療を提供することが求められる. さらに, 2018年12月わが国で, 抗PD1抗体 pembrolizumab の適応に「がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」が追加された. これによりコンパニオン診断としてマイクロサテライト不安定性検査が行われる機会が急増している. この検査は遺伝性大腸癌のひとつである Lynch 症候群を診断するためのスクリーニング検査にもなる^{4,5)}. このため, 遺伝性腫瘍の専門家・専門機関のみならず, がん診療にかかわる大部分の医療者・医療機関に Lynch 症候群への対応が求められるようになった.

本稿では, がんゲノム医療やコンパニオン診断によって広く注目を集めるようになってきた遺伝性大腸癌について, その概要と, 患者会と共に展開してきた岩国医療センターでの取り組みを紹介する.

遺伝性大腸癌

大腸癌の罹患者数は, わが国で増加の一途をたどっている. 国立がん研究センターがん情報サービスの統

令和元年8月29日受理
〒740-8510 山口県岩国市愛宕町1-1-1
電話: 0827-34-1000 FAX: 0827-35-5600
E-mail: tanakaya.kouji.tb@mail.hosp.go.jp

計によると、2014年の男女を併せたがん部位別罹患人数は大腸癌が1位であった⁶⁾。大腸癌増加の主な原因は、生活習慣、環境因子、加齢（高齢化）などの後天的な影響による。一方で、全大腸癌の5～10%は発がんの原因となる遺伝子が明らかにされ、遺伝性大腸癌と呼ばれる⁷⁾。遺伝性大腸癌は、一般の（散発性）大腸癌と比べて、若年発症、多発大腸癌、他臓器重複癌などの頻度が高く、散発性大腸癌とは異なる対応が必要である。遺伝性大腸癌はポリポーシス症候群と非ポリポーシス症候群に大別され、各々の代表的疾患として家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis, FAP) と Lynch 症候群が挙げられる。ポリポーシス症候群は、組織型によって腺腫性ポリポーシス (FAP, MUTYH 関連ポリポーシスなど) と過誤腫性ポリポーシス (Peutz-Jeghers 症候群, 若年性ポリポーシス症候群, Cowden/PTEN 過誤腫症候群など) に大別されることが多い。非ポリポーシスは、Lynch 症候群の他に、近年、constitutional mismatch repair deficiency

(CMMRD) 症候群、遺伝性乳癌卵巣癌症候群なども注目されている (表1)^{4,5,8-10)}。

家族性大腸腺腫症 (FAP)

大腸腺腫の多発を主徴とし、APC を原因遺伝子とする常染色体優性遺伝性疾患である。放置すると患者のほぼ100%に大腸癌が発生する他、消化管やその他の臓器に様々な腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生する。FAP は臨床所見または遺伝学的検査によって診断される。大腸にほぼ100個以上の腺腫を有する場合、家族歴の有無は問わず FAP と診断される。APC が FAP の原因遺伝子であることは、Kinzler ら¹¹⁾ と同時に西庄勇、中村祐輔ら¹²⁾ が初めて報告した。FAP は大腸腺腫の密度によって、密生型、非密生型、attenuated (弱化) 型の3つに分類される。密生型は肉眼的に正常粘膜が観察できないほど多くの腺腫が発生する。非密生型は正常粘膜を背景に腺腫が多発する。Attenuated 型では前2者と比べて腺腫数が少なく、およそ10個以上

表1 遺伝性大腸癌と類縁疾患

疾患名	遺伝形式	原因遺伝子	頻度	初発年齢 (歳)	ポリープ数 (個)/密度	組織像	大腸癌以外の病変
家族性大腸腺腫症 (a: 古典的)	常優	APC	1/17400	15-40	100-15000	腺腫	デスマイド腫瘍, 十二指腸癌, 甲状腺乳頭癌, 胃底腺ポリープ
(b: Attenuated)	常優	APC	不詳	40-70	-100	腺腫	デスマイド腫瘍, 十二指腸癌, 甲状腺乳頭癌, 胃底腺ポリープ
MUTYH 関連ポリポーシス	常劣	MUTYH	≤1/350000	40≤	15-1000	腺腫	十二指腸癌, 卵巣癌, 膀胱癌
Peutz-Jeghers 症候群	常優	STK11	1/25000 -1/28000	≤25	散在性	過誤腫	皮膚粘膜色素沈着, 乳癌, 胃癌, 小腸癌, 睪癌, 卵巣癌, 精巣腫瘍, 肺癌
若年性ポリポーシス	常優	SMAD4 BMPRIA	1/16000 -1/100000	≤20	散在性- 密生型	過誤腫	胃癌, 胃多発ポリープ, 遺伝性出血性抹消血管拡張症
Cowden/PTEN 過誤腫症候群	常優	PTEN	1/200000- 1/250000	13-65	散在性- 密生型	過誤腫	過誤腫
ポリメラゼ校正関連ポリポーシス	常優	POLE/POLD1	不詳	20-70	20-100	腺腫	十二指腸腺腫, 脳腫瘍, 子宮内膜癌, 乳癌
Lynch 症候群	常優	MLH1/MSH2 MSH6/PMS2 EPCAM	1/250 -1/1000	25-65	散在性	腺腫	子宮内膜癌, 胃癌, 卵巣癌, 小腸癌, 脳腫瘍, 皮脂腺腫瘍
Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) 症候群	常劣	MLH1/MSH2 MSH3/MSH6 PMS2/EPCAM	不詳	15-40	-100 (不詳)	腺腫	十二指腸癌, 子宮内膜癌, 脳腫瘍, 造血器腫瘍
遺伝性乳癌卵巣癌症候群	常優	BRCA1/BRCA2	1/200 -1/800	不詳	散在性	腺腫	乳癌, 卵巣癌, 前立腺癌, 睪癌
散発性 MSI-H 大腸癌	非遺伝性		大腸癌の 5~10%	高齢者	散在性	SSA/P	

常優: 常染色体性優性遺伝, 常劣: 常染色体性劣性遺伝, SSA/P: sessile serrated adenoma/polyp

100個未満である。密生型と非密生型を併せて古典的FAPと呼ばれる。APCの生殖細胞系列バリエーション（遺伝型）と、大腸腺腫の密度（表現型）には相関が認められ、密生型の多くはAPCのコドン1250～1460（密生型領域）に生殖細胞系列バリエーションを認める。FAPの大腸腺腫に対するサーベイランスは、10～15歳より1年毎に内視鏡検査を行う⁵⁾。FAP患者は、一般的に20歳代で大腸手術を受けることが多いが、性別・腺腫密度・癌化の有無・随伴病変・デスマイド腫瘍の家族歴・社会的背景などを総合的に考慮して対応する。世界の標準的術式は宇都宮譲二が開発した大腸全摘・J型回腸囊肛門（管）吻合術である^{4,5)}。進行大腸癌を伴うFAPでは、治癒が見込める場合は領域リンパ節郭清を含む大腸（結腸）全摘術が選択肢となる。FAPの大腸外随伴病変に関しては、デスマイド腫瘍や十二指腸癌は、大腸癌に次ぐ主要な死因となるため綿密なサーベイランスが必要である^{4,5)}。

FAP診療のポイントとして、①20歳未満は、小児慢性特定疾患の対象となりうること、②小児期からのシームレスな診療が重要であること、③大腸内視鏡による腺腫摘除が大腸癌のリスクを下げたり発癌年齢を遅らせたりする可能性があること、④ポリープの数などの表現型は、古典的FAPとattenuated型、家族、あるいは個人の間で差異が大きいため個別化した対応が求められること、などが挙げられる。

Lynch 症候群

最も頻度の高い遺伝性大腸癌で、大腸癌の1～4%を占める^{4,10)}。4つのミスマッチ修復（MMR）遺伝子（*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*）と*EPCAM*を原因遺伝子とする常染色体優性遺伝性疾患である。*MSH6*は世界に先駆けて宮木美智子らが報告した¹⁰⁾。MMR機構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。関連腫瘍として大腸癌のほか、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、睪癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、皮脂腺腫や角化棘細胞腫などがある^{4,5,10)}。不完全浸透で、*MLH1/MSH2*の変異保持者における70歳までの累積発癌リスクは、大腸癌：30～82%、子宮内膜癌：14～60%と報告されている^{4,5,10)}。発癌リスクを低減させるための選択肢と

して、発癌しやすい臓器を発症前に切除する予防手術や、発癌時に行う拡大手術が提唱されている。子宮内膜癌に対しては予防的子宫全摘により、卵巣癌に対しては予防的両側付属器切除により、それぞれの発癌率が激減すると報告されているが、これらの予防手術が生命予後の改善に結びつくことを示すデータは乏しい。卵巣癌に対してはサーベイランスによる早期発見が難しいことから、予防的手術を推奨する専門家が多い。大腸癌は発症する前に予防的手術を行う対象とは考えられておらず、発癌した時に結腸全摘や大腸全摘などの拡大切除を考慮する。拡大手術によって異時性大腸癌のリスクは減少するものの生命予後の改善は乏しく、大腸癌に対する拡大手術の推奨についてコンセンサスは得られていない。化学予防に関しては、ランダム化比較試験で、高容量アスピリン（600mg/d）を2年以上投与後に11年経過観察した結果、大腸癌および大腸以外の関連腫瘍の発生について、ともに有意な予防効果が示された¹⁴⁾。現在、アスピリンの至適用量や投与期間を検討中である。薬物療法に関して、免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体の高い奏効率と持続的な効果が報告されている¹⁵⁾。免疫チェックポイント阻害薬の効果予測するバイオマーカーとしてMSI-H/dMMRが挙げられているが、Lynch症候群の関連腫瘍では高率にMSI-H/dMMRを示し^{4,5,10)}、良好な治療成績が報告されている。

Lynch症候群には多くの関連腫瘍があるが、疾患を正しく診断し、適切なサーベイランスを提供することで、頻度の高い関連腫瘍である大腸癌、子宮内膜癌、胃癌による癌死はほぼ100%回避できる。一方、頻度は高くないが検診による早期発見が難しく悪性度の高い胆道癌や脳腫瘍への対策が、予後改善に関する今後の課題である^{16,17)}。

患者会活動と岩国医療センターでの取り組み

「なぜ自分の家族だけ若くして癌で命を落としたり、何度も癌になったりしなければならぬのだろう？」。治療を行っていく上で感じた孤独感や不安感を同じリンチ症候群の患者や家族同士で支え合っていきたいとの願いから、リンチ症候群の患者家族会『ひまわりの会』が2014年11月岩国市で発足した（表2）。遺伝性大腸癌の患者は、自分のがんの悩みだけでなく、家族が命をがんで落とした喪失体験、自分のがんが子供に遺伝しないかという自責の念、未発症変異保持者いわゆる

表2 遺伝性腫瘍の患者会

ハーモニー・ライン (家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会)	http://www.harmonyline.com/
ハーモニー・ライフ (家族性大腸ポリポーシス患者と家族の会)	http://harmony-life.sfc.keio.ac.jp/index.html
ひまわりの会 (リンチ症候群患者家族会)	https://iwakuni.hosp.go.jp/himawarinokai.html
むくろじの会 (多発性内分泌腫瘍症患者と家族の会)	http://men-net.org/mukuroji/index.html
ほっと chain (フォンヒッペル・リンドウ病患者の会)	http://www.vhl-japan.org/
特定非営利活動法人クラヴィスアルクス (遺伝性乳がん卵巣がん：HBOC 当事者会)	http://www.clavisarcus.com/
RB (網膜芽細胞腫) ピアサポートの会	https://rbpeer.jimdo.com/

一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会ホームページ http://jsht.umin.jp/patients_assoc/index.html をもとに改編

る「プレバイバー」など、「がん」と「遺伝性疾患」の悩みを併せ持つことも多い。さらに、同じ病気を持つ仲間を見つけることが難しかったり、AYA (adolescent & young adult) 世代に発生することも多かったりするため、自助・共助の点から患者・家族会の果たす役割がより大きなものとなっている。「ひまわりの会」は発足にあたり、①病気の正しい知識を得て健康管理に役立てる、②患者や家族としての悩みを分かち合う、③検査・治療の負担を軽減する公的支援を獲得する、④医療や福祉の発展に寄与する、の4項を会の目的として掲げた。わが国の遺伝性大腸癌に関連する患者会活動としては、1998年からFAPの患者会「ハーモニー・ライフ」と「ハーモニー・ライン」が、それぞれ関東、関西を中心に活動している(表2)。これら遺伝性大腸癌や他の遺伝性腫瘍の患者会とも、日本遺伝性腫瘍学会、日本遺伝カウンセリング学会などへの参加を通して交流している。さらに一般社団法人全国がん患者団体連合会(理事長 天野慎介氏)全国がん患者団体連合会(代表)の一員としてがんの遺伝情報による社会的不利益から患者を守るための法整備を厚生労働省副大臣に陳情するなど、公助の点でも地道な活動を継続している。

国立病院機構岩国医療センター(以下、当院)では「地域に根差し世界に羽ばたく」を合言葉に、1980年代から遺伝性大腸癌や家族集積性胃癌の臨床・研究に取り組み、佐々木明、小長英二、竹内仁司らが、それぞれ cancer family syndrome (Lynch 症候群の旧称)¹⁸⁾、FAP¹⁹⁾、家族集積性胃癌²⁰⁾について論文報告した。また、1995年第43回大腸癌研究会「遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)アンケート調査」(当番世話人 馬場正三)、2002~2010年大腸癌研究会「HNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクト」第2次研究(研究代表者 森谷亘皓)や、International Mismatch Repair

Consortiumの症例登録、などを通じて、国内外の調査・研究に積極的に参加してきた。遺伝性大腸癌の診断には、共同研究で開発したマルチ遺伝子パネル²⁴⁾を導入しており、2019年7月までに、FAPのバリエント保持者を13名、Lynch 症候群のバリエント保持者を58名同定している。患者や家族からフィードバックを受けながら、生活習慣の改善²²⁾、胆道癌や脳腫瘍の対応など^{17,23)}、わが国におけるLynch 症候群の治療成績改善に向けて取り組んでいる^{17,23)}。2019年には、DNA修復に関連する*MBD4*の生殖細胞系列バリエントとの関連が推測される大腸オリゴポリポーシス症例を世界で初めて報告した²⁴⁾。

おわりに

これからの癌診療には患者や家族の視点が不可欠である。昨今、大きな注目を集めている遺伝性大腸癌の医療について、患者・家族からフィードバックを受けながら展開してきた岩国医療センターの取り組みを交えて報告した。

文 献

- 1) 一般社団法人日本難病・疾病団体協議会：戦後70年—患者運動、障害者運動のあゆみとこれから、一般社団法人日本難病・疾病団体協議会、東京(2016)。
- 2) 公益財団法人日本医療機能評価機構：「診療ガイドライン作成への患者・市民の参加」の基本的な考え方。 <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal3.pdf> (2019年8月閲覧)
- 3) 日本医療研究開発機構：ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 その1：がん遺伝子パネル検査を中心に【改定版】。 <https://www.amed.go.jp/content/000045427.pdf> (2019年8月閲覧)
- 4) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン。2016年版、大腸癌研究会、金原出版、東京(2016)。
- 5) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical

- Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment : Colorectal Version1.2018. <http://www.nccn.org> (2019年8月閲覧)
- 6) 国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス 最新がん統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2019年8月閲覧)
 - 7) Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, et al. : Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* (2017) 35, 1086-1095.
 - 8) 田村和朗, 富田尚裕：消化管ポリーポシスの分類と特徴. *日消誌* (2017) 114, 403-412.
 - 9) 山口達郎：家族性大腸腺腫症 (FAP). *最新医学* (2018) 73, 351-357.
 - 10) Tanakaya K : Current Clinical Topics of Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol* (2019) 24, 1013-1019.
 - 11) Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, et al. : Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* (1991) 253, 661-665.
 - 12) Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, et al. : Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* (1991) 253, 665-669.
 - 13) Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, et al. : Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* (1997) 17, 271-272.
 - 14) Burn J, Gardes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, et al. : Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer : an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* (2011) 378, 2081-2087.
 - 15) Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, et al. : Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* (2017) 357, 409-413.
 - 16) Shigeyasu K, Tanakaya K, Nagasaka T, Aoki H, Fujiwara T, et al. : Early detection of metachronous bile duct cancer in Lynch syndrome : report of a case. *Surg Today* (2014) 44, 1975-1981.
 - 17) Tanakaya K, Yamaguchi T, Ishikawa H, Hinoi T, Furukawa Y, et al. : for HNPCC Registry and Genetic Testing Project of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Causes of cancer death among first-degree relatives in Japanese families with Lynch syndrome. *Anticancer Res* (2016) 36, 1985-1989.
 - 18) 佐々木明, 小長英二, 榎本正満, 河村武徳, 羽井佐実, 他 : Cancer Family Syndrome の1家系. *癌の臨* (1984) 30, 1849-1853.
 - 19) 小長英二, 竹内仁司, 吉岡 孝, 田中屋宏爾, 安井義政, 他 : 十二指腸病変を認めた家族性大腸腺腫症の1例. *医療* (1996) 50, 849-852.
 - 20) Takeuchi H, Konaga E, Yasui Y, Tanakaya K, Yunoki Y, et al. : Familial accumulation of advanced gastric carcinoma with good prognosis. *Recent Advances in Gastroenterological Carcinogenesis* (1996) 1, 1069-1072.
 - 21) Utsumi M, Tanakaya K, Mushiaki Y, Kunitomo T, Yasuhara I, et al. : Metachronous colorectal carcinoma with massive submucosal invasion detected by annual surveillance in a Lynch syndrome patient : a case report. *World J Surg Oncol* (2017) 15, 140.
 - 22) Tanakaya K, Furukawa Y, Nakamura Y, Hirata K, Tomita N, et al. : for HNPCC registry and genetic testing project of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum : Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome : a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. : *Jpn J Clin Oncol* (2015) 45, 307-310.
 - 23) 田中屋宏爾, 金谷信彦, 山崎理恵, 青木秀樹, 竹内仁司 : Lynch 症候群における胆道癌の特徴とサーベイランス戦略上の位置づけ. *家族性腫瘍* (2016) 16, 1-4.
 - 24) Tanakaya K, Kumamoto K, Tada Y, Eguchi H, Ishibashi K, et al. : A germline MBD4 mutation was identified in a patient with colorectal oligopolyposis and early onset cancer : A case report. *Oncol Rep* (2019) 42, 1133-1140.