

総説

遺伝性腫瘍症候群；リンチ症候群と予防医学

稲田麻里¹、野村文夫^{1,2}、山口和也¹、中川由紀¹、林 學¹

Hereditary Cancer Syndrome: Lynch Syndrome and Preventive Medicine

Mari Inada¹, Fumio Nomura^{1,2}, Kazuya Yamaguchi¹, Yuki Nakagawa¹ and Manabu Hayashi¹

近年、遺伝性腫瘍症候群の病態理解が深まり、散発性がんと異なる対応が求められるようになった。リンチ症候群は、頻度の高い遺伝性腫瘍症候群の一つで、かつては非ポリポシス性遺伝性大腸がんと呼称されていたが、大腸以外の臓器での発がん率も高く、また原因遺伝子の特定を受けて、リンチ症候群の名称が用いられるようになった。リンチ症候群では、サーベイランスによる大腸がん罹患率・死亡率の大幅な抑制が示され、また化学予防として、アスピリンにより、リンチ症候群におけるがん発生抑制効果があることが報告されている。リンチ症候群に対して免疫チェックポイント阻害剤の有効性が高いことが示され、治療法選択においても重要な情報となった。リンチ症候群を診断し、適切なサーベイランスや予防対策へとつなげていくことは、がん発症者のみならず血縁未発症者にとっても有益であり、診断を担う窓口や適切な健診・サーベイランス体制の整備が求められている。

(調査研究ジャーナル2019;8(1):4-14)

キーワード: 遺伝性腫瘍症候群、リンチ症候群、サーベイランス、化学予防、免疫チェックポイント阻害剤

1. はじめに

本邦においては、人口の高齢化の影響もあり、今や二人に一人は、がん罹患する時代となった。多くのがんは、生活習慣、環境因子、加齢など様々な影響により、細胞に遺伝子変異が蓄積して発生すると考えられる。現在がんゲノム医療として導入が進んでいる“がん細胞”の遺伝子を分析しその情報をもとに治療法の選択を行う検査では、多くは後天的に獲得された遺伝子変異が拾い上げられてくる。しかしながら、全がん症例の約5-10%程度は、生殖細胞系列(生まれ持った細胞)の病的遺伝子変異(病的バリエーション)が、がん発生に大きく関与していることが知られ、近年、生殖細胞系列の遺伝子変異と発がんに関する研究が進み、遺伝性腫瘍症候群とし

て理解が深まってきている¹⁾。

遺伝性腫瘍症候群では、若年発症、同時性・異時性発がん、多臓器の重複がんを合併しやすい傾向などがあり、散発性がんとは異なる対応が必要である。遺伝性腫瘍症候群として、よく知られるものに遺伝性乳がん卵巣がん(Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC)が挙げられ、次いで頻度の高い遺伝性腫瘍症候群がリンチ症候群である。

リンチ症候群は、大腸がんをはじめ子宮内膜がんなどの発生リスクが高まる遺伝性腫瘍症候群であるが、かつては遺伝性非ポリポシス大腸がん(Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer; HNPCC)と呼称されていた。名称、疾患概念や診断基準が変遷したことなどにより、臨床現場では、リンチ症候群の扱いをめぐり、少なからず混乱が見受けられる。本稿では、リンチ症候群の疾患概念とその変遷、そして現在の臨床における診断・対処法の概説とともに、予防医学における意義も踏まえ最新の知見を紹介する。

¹公益財団法人ちば県民保健予防財団

²千葉大学医学部附属病院マススペクトロメトリー検査診断学・遺伝子診療部

連絡先: 〒261-0002 千葉市美浜区新港32-14

公益財団法人ちば県民保健予防財団

稲田麻里

(E-mail: m-inada@kenko-chiba.or.jp)

(Received 13 Dec 2018 / Accepted 15 Jan 2019)

2. リンチ症候群の概要と名称

2-1. リンチ症候群の概要

リンチ症候群は、常染色体優性遺伝形式をとる疾患で、大腸のみならず、子宮、胃、小腸、胆道系、膵臓、卵巣など、様々な臓器の発がん頻度が高く、また若年での発生が知られている。大腸がんにおいては0.7–3.8%がリンチ症候群であると報告され²⁻⁶⁾、欧米では一般人口の250人から3,000人に1人がリンチ症候群の原因遺伝子に病的バリエーションを保有しているとされる⁷⁻¹¹⁾。日本では数万人以上がリンチ症候群であると推察されるが、リンチ症候群に関する日本からの報告はまだ少なく、日本におけるリンチ症候群の実態解明のため、“リンチ症候群の拾い上げ及び遺伝子診断に関する多施設共同研究”が、AMED（日本医療開発機構）により採択され、埼玉県がんセンターの赤木究先生を中心に2018年現在進行中である。

2-2. リンチ症候群の歴史と名称の変遷

1913年ミシガン大学の病理学者Aldred S. Warthin医師が、胃がん、子宮内膜がん、大腸がんなどの多発する家系をcancer fraternityとして報告したのが、現在リンチ症候群家系として知られる最初のものであった¹²⁾。その後1966年、Henry T. Lynch医師によって、同様の表現系を認める二つの大家系の調査が行われ、常染色体優性遺伝形式をとることが報告され、遺伝性腫瘍症候群としての疾患概念が確立した¹³⁾。

1990年アムステルダムで行われた国際研究グループによって、家系内の発がん歴から診断するアムステルダム基準 I（表1）が作られ、この基準を満た

すものを、遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）と呼ぶことが提唱され、臨床家の間ではHNPCCの名称が広く知られるようになった。しかし、大腸以外の臓器にさまざま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り、報告者のLynch医師の名にちなんでリンチ症候群の名称が用いられるようになった。

更に近年、遺伝子解析が進むに従って、リンチ症候群の定義として、次項に述べる原因遺伝子が特定されたものをリンチ症候群とする傾向にあり、既往歴や家族歴からリンチ症候群が疑われるが原因遺伝子の特定に至らないものは、Lynch-like syndrome, suspected Lynch syndromeやFamilial Colorectal Cancer Type Xといった名称で、リンチ症候群以外の遺伝性腫瘍症候群として扱われるようになってきている。ただし、未だにリンチ症候群とHNPCCを同義で扱っている文献も見られ、名称や定義が統一されていない現状があり、病態理解普及の妨げになっている。

3. リンチ症候群の原因遺伝子とその働き

リンチ症候群の原因遺伝子として、1993年以降、第3番染色体上の*MLH1*、第2番染色体上の*MSH2*、*MSH6*、第7番染色体上の*PMS2*などが次々に同定された。これらの遺伝子はミスマッチ修復（MMR）遺伝子とよばれる遺伝子群に属し、DNA複製時に生じる塩基のミスマッチ、挿入・欠失等を修復する働きを担っているMMRタンパクをコードしている。

リンチ症候群では、生殖細胞系列のMMR遺伝子群の一つに病的バリエーションを有しており、野生型の

表1 アムステルダム基準 I (1990 年)

少なくとも3人の血縁者が病理学的に確認された大腸がん罹患しており、以下を満たしている
1 1人の罹患者は他の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人の大腸がんは50歳未満で診断されている
4 家族性大腸腺腫症が除外されている

対立遺伝子が後天的に不活化することでDNAミスマッチ修復機能が低下・欠損し、このためにDNAに高頻度に変異が蓄積され、細胞のがん化を誘発すると考えられる。

近年、*MSH2*遺伝子の上流に隣接する*EPCAM*遺伝子の後半部分が欠損することにより、*MSH2*遺伝子が不活化され、ミスマッチ修復機構に影響を与えていることが報告された。リンチ症候群の1-3%程度は、*EPCAM*遺伝子に病的バリエーションを持つとされる¹⁴⁾。その他、稀ではあるが、生殖細胞系列の*MLH1*遺伝子のプロモーター領域における異常メチル化を原因とするとの報告も見られる¹⁵⁾。

4. リンチ症候群の臨床像

4-1. 遺伝子変異と臨床像

リンチ症候群の原因遺伝子に病的バリエーションを持つ遺伝子変異保持者では、大腸がんだけでなく、様々な悪性腫瘍の発生率が高まり、大腸がん以外では、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵臓がん、尿路系がん、胆道がん、脳腫瘍、皮脂腺腫瘍、小腸がんなどがリンチ症候群関連腫瘍として扱われている¹⁶⁾。

欧米より報告されているリンチ症候群関連腫瘍の70歳までの発症リスク、平均発症年齢は、(表2)の通りである。原因遺伝子の種類によりがん発生リスクが異なることが示されている¹⁷⁾。

また同一家系でも世代を下るに従って、発症する腫瘍の種類や頻度が変化していることや地域差があることが報告され、遺伝的素因のみならず、生活習慣・環境因子(食事、生活習慣、喫煙、アルコール量、肥満度など)が影響を与えていると推察される。日本では、リンチ症候群における胃がんや胆道系がんの頻度が比較的高く、大腸がん、子宮内膜がんと共に、その対策が課題とされる¹⁸⁾。

4-2. リンチ症候群における大腸がんの特徴

リンチ症候群の大腸がんは、散発性がんと比べて、臨床病理学的な特徴に違いがあることが知られている。若年発症、多発性(同時性、異時性)が見られる他に、発生部位の違いが知られ、リンチ症候群では、右側結腸(盲腸、上行結腸、横行結腸)に発生する頻度が高いとされる。近年*MSH6*が原因遺伝子の場合には左側結腸に見られる傾向があることも報

表 2 リンチ症候群関連がんの生涯(70歳)発症リスク

がん	原因遺伝子 MLH 1 or MSH2		MSH6		PMS2	
	一般人口での発症率	発症率 発症平均年齢(歳)	発症率 発症平均年齢(歳)	発症率 発症平均年齢(歳)	発症率	発症平均年齢(歳)
結腸	4.5%	52-82% 44-61	10-22% 54	15-20%	61-66	
子宮内膜	2.7%	25-60% 48-62	16-26% 55	15%	49	
前立腺	11.6%	~30% 59-69	~30% 59-69	NR	NR	
卵巣	1.3%	MLH1:11-20% 45 MSH2:15-24% 43	MSH6:データが少なく、発症率増加の有無は不確定 PMS2:データが少なく、発症率増加の有無は不確定			
胃	<1%	6-13% 56	≦3% 63	*	70-78	
胆道系	<1%	1-4% 50-57	NR	NR	*	NR
尿路	<1%	1-7% 54-60	<1% 65	*	NR	
小腸	<1%	3-6% 47-49	NR	54	*	59
脳	<1%	1-3% -50	NR	NR	*	45
皮脂腺	<1%	1-9% NR	NR	NR	NR	NR
膵臓	<1%	1-6% NR	NR	NR	NR	NR

*これら全部を合わせたリスクは70歳までに6%, NR: not reported

(NCCNガイドライン version1.2018 文献14より改変引用)

告されているが¹⁹⁾、リンチ症候群の約6-8割を占める *MLH1* もしくは *MSH2* が原因遺伝子の場合では、右側結腸での発生頻度が高い。病理学的には、改訂ベセスダガイドラインにおいて、①腫瘍内リンパ球浸潤 (tumor infiltrating lymphocytes: ITL)、②髄様増殖、③粘液がん・印環細胞様分化、④クローン様リンパ球反応 (Crohn's-like lymphocytic reaction) の4項目がMSI-H大腸がんの特徴として挙げられている。病理組織像から、下記に述べるミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) やリンチ症候群を疑うことも重要であると考えられている²⁰⁾。組織像では悪性度の高い印象を受けるが、病態としては、散発性がんと比較して転移が少なく予後が良好とされる²¹⁾。

5. リンチ症候群の診断

5-1. 診断の流れ

大腸癌研究会 (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) による遺伝性大腸癌診療ガイドライン (2016年版)²²⁾ では、3段階での診断法を掲げている (図1)。第一次スクリーニングは、家族歴・既往歴での疑い症例の拾い上げであり、アムステルダムII基準 (表3) や、改定ベセスダガイドライン (表4) が用いられる¹⁶⁾。

第二次スクリーニングでは、第一次スクリーニングでの拾い上げ症例を対象に、ミスマッチ修復 (MMR) 機構の状態を見る検査として、後述する

マイクロサテライト不安定性検査やMMRタンパクに対する免疫組織学的検査を行う。第三段階では、確定診断となる生殖細胞系列の遺伝子検査を行う。

5-2. マイクロサテライト不安定性検査 (MSI検査)

MMR機能の指標として用いられる検査に、マイクロサテライト不安定性検査 (Microsatellite Instability; MSI検査) がある。塩基の繰り返し配列部位 (例えばCACACACAなどやAAAAAAAなど) は、マイクロサテライトと呼ばれ、MMR機能が低下している場合、反復回数に変化が生じやすいことが知られている。繰り返し配列数の変化 (microsatellite instability; MSI) の多少を計測し、MMR機能を予測するものである。反復回数のばらつきの大きいものは、マイクロサテライト不安定性が高い (high frequency of MSI; MSI-H) と判断され、MMR遺伝子の機能が低下していると予測される。MMR遺伝子に変異があるリンチ症候群症例のがん組織では、8-9割と非常に高い頻度でMSI-Hが見られる²³⁾。

5-3. 免疫組織化学的検査 (IHC検査)

MMR遺伝子である *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* の産物に対する各抗体を用いて腫瘍組織におけるMMRタンパクの発現量を見るものである。MSI検査とMMRタンパクに対するIHC検査の結果の一致率は9割ほどと高く、リンチ症候群のスクリーニングにお

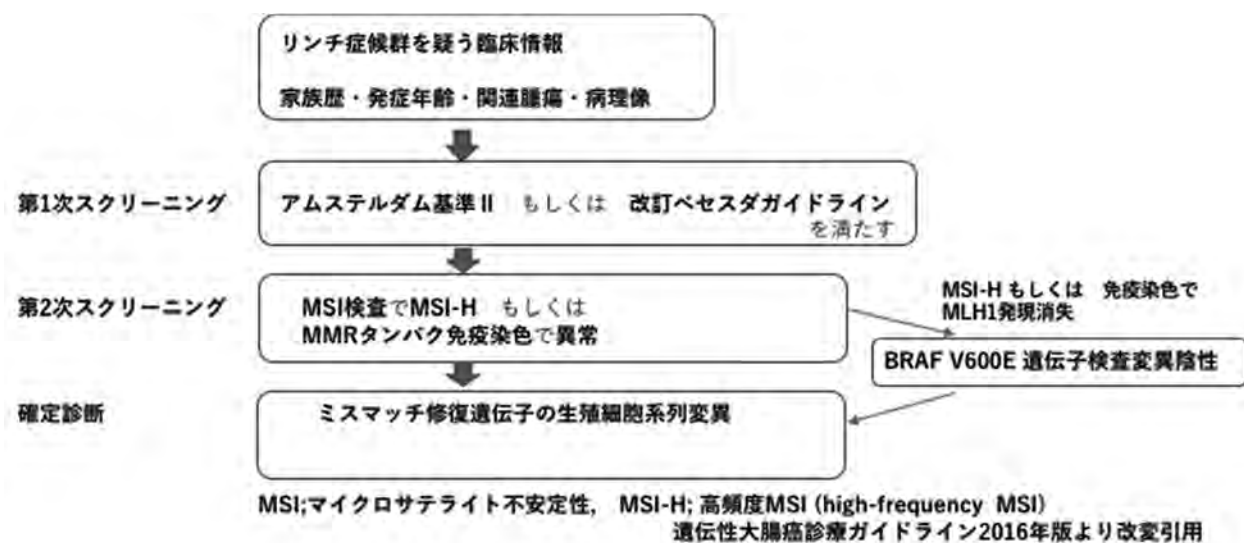


図1 リンチ症候群の診断手順

けるIHC検査の偽陰性率は5-10%と報告されている。MSI検査に比較して簡便であり、また原因遺伝子を推定することもできるため、本邦でも行う施設が増えている。

5-4. ミスマッチ修復機構欠損

MSI検査で高度不安定性MSI-Hが見られたり、MMRタンパクに対する免疫染色でMMRタンパクの発現低下が見られる状態は、ミスマッチ修復機構欠損deficient MMR (dMMR) と呼ばれる。欧米の報告では、全大腸がん例の10-15%は、MSH-HもしくはMMRタンパク免疫染色に異常を認めるdMMRとされるが、日本においては欧米より頻度がやや低く6-7%と報告されている²⁴⁾。

腫瘍組織でのdMMRは、リンチ症候群に特異的なものではなく、リンチ症候群以外では、体細胞におけるMLH1遺伝子のプロモーター領域のメチル化を原因とするものが最も多い²⁵⁾。米国からの報告では、MSI-H腫瘍のうち、約16%がリンチ症候群であったとされる²⁶⁾。dMMRにおいて、リンチ症候群か散発性大腸がんであるかを鑑別する方法として、*BRAF*遺伝子検査が有用であることがわかっている。*BRAF* V600Eの体細胞変異は、散発性MSI-Hの大腸がん症例の約40%に見られるが、リンチ症候群ではほとんど認められないことが知られており²⁷⁾、*BRAF* V600E変異が見られた場合には、リンチ症候群である可能性がほぼ否定され、遺伝学的検査を行わないことが推奨されている。遺伝性大腸癌診療ガ

表 3 アムステルダム基準Ⅱ (1999年)

<p>少なくとも3人の血縁者がHNPCC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、以下を満たしている。</p>
<ol style="list-style-type: none"> 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 家族性大腸腺腫症が除外されている

表 4 改訂ベセスダガイドライン(2004年)

<p>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。</p>
<ol style="list-style-type: none"> 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
<p>* リンチ症候群関連腫瘍：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、皮脂腺腫や角化棘細胞腫 (ガイドライン作成当時は、HNPCC関連腫瘍の名称が用いられていたが、現在は、リンチ症候群関連腫瘍として置き換えられて、表記されることが多い。)</p>
<p>** MSH-Hの組織学的所見：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</p>

イドライン（2016年版）の診断ガイドライン図表にも明記されている（図1）。

近年、dMMRであるか否かが、治療法の選択における重要な情報となってきた。これまでMSI検査は家族性非ポリポーシス大腸がんの診断を目的とする場合に限って保険償還が可能であったが、2018年12月に保険適応が拡大され、局所進行もしくは転移が認められた標準的治療が困難な固型がんの薬剤治療方針の決定に際しても保険診療として実施することが可能となった。したがって、今後は一定の割合でリンチ症候群症例が拾い上げられてくるとなると推察される。

5-5. 遺伝学的検査

最終的にリンチ症候群であるかを確定するために、生殖細胞系列の遺伝子検査が行われる。遺伝子検査実施前後には、適切な遺伝カウンセリングを受けることが必要である。遺伝子検査は、血液を用いて行われ、ミスマッチ修復遺伝子、*MSH2*、*MLH1*、*MSH6*、*PMS2*やその近傍に位置するEPCAM遺伝子における変異の有無を検査する。

遺伝性腫瘍の診断手法として、これまでは一般的に、疑われる各原因遺伝子の変異の有無を個別に検査する方法がとられてきたが、次世代シーケンサーの開発により、高速に大量の遺伝子解析が比較的 low costで行えるようになったため、近年は、複数の遺伝子を同時に解析する多遺伝子パネル検査が導入され、米国ではすでに多遺伝子パネル検査が主流となっている。多遺伝子パネル検査の導入により、原因遺伝子の特定される割合は、これまでの約1.5倍に増加し、また遺伝性腫瘍症候群間での原因遺伝子のオーバーラップが見られることも明らかになってきた。例えば、リンチ症候群疑い症例に対して、多遺伝子パネルにて検査を行ったところ、病的バリエーションが同定された症例の内、約3割が他の遺伝性腫瘍症候群の原因遺伝子における病的バリエーションで、そのうちの約2割は、遺伝性乳がん卵巣がんの原因遺伝子である*BRCA1/BRCA2*の病的バリエーションであったことが報告されている²⁸⁾。

5-6. ユニバーサルスクリーニング

家族歴や発症年齢を基とする第一次スクリーニング基準（アムステルダム基準IIや改定ベセスダガイドライン）では、リンチ症候群の25-70%ほどが見逃される可能性があるとの報告もあり^{3,29)}、欧米のガイドラインでは、全大腸がん症例や全子宮内膜がん症例に対して、MSI検査やMMRタンパクに対する免疫染色を行うユニバーサルスクリーニングが提唱されている^{30,31)}。費用対効果の面からもユニバーサルスクリーニングが推奨されている³²⁾。

日本では、保険適応の問題もあり、現状では、全大腸がん症例にMSI検査を行うユニバーサルスクリーニングの実施は難しい状況のため、家族歴や血縁者への遺伝学的検査を軸にリンチ症候群の拾い上げを行うことは次善の策と考えられる。しかし、上述のように保険適応が拡大されたことを受けて、これまでとは異なる経緯でリンチ症候群の診断に至る症例の増加が予想される。

5-7. 血縁者診断

リンチ症候群は、常染色体優性遺伝の形式をとるために、親から子へは50%の確率で病的バリエーションが受け継がれる。また子と同様、第1度近親者と呼ばれる親・兄弟姉妹も、50%の確率で、病的バリエーションを共有している可能性がある。

遺伝学的検査によりMMR遺伝子に病的バリエーションが見つかり、リンチ症候群と診断された場合、血縁者に対しても遺伝学的検査が推奨される³³⁾。下記に述べるサーベイランスや化学予防の有用性が示され、治療法選択においても有用な情報となりうるため、個人にとっての有益性と医療効果の観点から、米国では積極的に血縁者診断を推奨している。しかし血縁者診断に際しては、遺伝カウンセリングを通して個別に慎重な対応が必要で、まずは発端者と、ご家族へお伝えするか否か、またその方法につき検討し、その後、血縁者の遺伝カウンセリングを行っていくこととなる。

血縁者の診断を行う場合には、血液検体を用いて、既に家系内で診断された方（発端者）の病的バリエーションの部位のみの解析を行う。このため、発端者が

最初に行ったリンチ症候群に関連する遺伝子の網羅的解析とは違い、時間・費用共に抑えられたより簡便な検査となる。

6. サーベイランス

リンチ症候群症例に於いては、適切なサーベイランスにより、大腸がんの罹患率と死亡率が減少することが報告されている^{34,35)}。3年間隔の内視鏡サーベイランスにより、大腸がんによる死亡が、65%抑制されることが報告され³⁶⁾、検査間隔を1年とすることにより、さらなる効果が期待されている^{37,38)}。リンチ症候群の大腸腺腫は、若年（40歳未満）発症で、MSI-Hを示すことがあり、通常の腺腫より小さくても異型度が高く、がん化までの期間が短いと考えられている³⁶⁾。このため、腺腫性病変の発見時には、大きさにかかわらず積極的な内視鏡的摘除が求められている。

婦人科系がん・尿路系がんに対するサーベイランス方法に関しては、十分なエビデンスは得られていないが、欧州の専門家グループにより推奨されるサーベイランス方法や検査の開始時期の目安が提唱されている³⁹⁾。遺伝性大腸癌診療ガイドライン（2016年版）²²⁾にも、同サーベイランス方法が掲載されている（表5）。

7. リンチ症候群における治療法選択：術式・リスク低減手術・化学療法

7-1. リンチ症候群大腸癌に対する術式選択

リンチ症候群の大腸がんに関する後方視的コホー

ト研究では、大腸部分切除後の異時性大腸がんの累積発生率は、10年：16%、20年：41%、30年：62%であり、切除する腸管が長くなるにつれて異時性大腸がんのリスクは低減することが報告されている⁴⁰⁾。リンチ症候群の大腸予防切除に関しては、発がん抑制における有用性は指摘されているが、リンチ症候群では生涯の大腸がん発生リスクが100%ではなく、大腸がんを発生しない変異保持者が少なからず存在することから、ほぼ100%大腸がんを発生する家族性大腸腺腫症に於いて予防的大腸切除術が推奨されるのと違い、一律に予防的大腸切除を勧めることはできないと考えられている。

7-2. 子宮内膜がん・卵巣がんに対するリスク低減手術

予防的子宫全摘術と卵巣卵管摘出術により、リンチ症候群において、それぞれ子宮がん、卵巣がんの発生が大幅に抑制されることが報告されている⁴¹⁾。欧米では、大腸がん手術時に、これらの予防的手術を同時に行うことも選択肢として考えられているが、近年の前方視的研究では、予防的切除を選択しなかったリンチ症候群の子宮内膜がんの10年生存率98%、卵巣がんの10年生存率89%と比較的予後が良好であることが示されており⁴²⁾、予防的手術の選択に際しては、原因遺伝子の種類による浸透率も考慮しながら、個別症例での検討が必要とされている。

7-3. 免疫チェックポイント阻害剤

リンチ症候群を含むdMMR（ミスマッチ修復機構

表5 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
大腸	大腸内視鏡検査	20-25歳	1-2年
子宮・卵巣	経膈超音波、子宮内膜組織/細胞診、CA125	30-35歳	半年-1年
胃・十二指腸	上部消化管内視鏡検査	30-35歳	1-2年
尿路	検尿・尿細胞診	30-35歳	1-2年

（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年版より改変引用）

欠損) 固形がんに対して、免疫チェックポイント阻害剤の有用性が報告された^{43,44)}。免疫チェックポイント阻害剤は、がん細胞における免疫反応抑制の調節機構を阻害することにより、免疫機構による攻撃によって抗腫瘍効果を発揮する薬剤であり、遺伝子変異が蓄積したがんにおいて、その効果を発揮しやすい。免疫チェックポイント阻害剤の一つである抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブの、MSI-H大腸がん症例に対する画期的な第一報となった研究では、対象となったMSI-H大腸がん症例の多くはリンチ症候群症例であった。Complete Response (CR) 21%、Partial Response (PR) 33%で、CR群では、その多くは効果が持続し治療不要となったことが報告された⁴⁴⁾。もう一つの抗PD-1抗体薬ニボルマブは、前化学療法が奏功しなかったdMMRもしくはMSI-H大腸がんにおいて、31%に腫瘍縮小効果が見られ、Disease Control Rate (DCR) は69%であったと報告された⁴⁵⁾。

米国では、2017年5月FDAにより、ペムブロリズマブがMSI-HもしくはdMMRがんにおいて、臓器を問わず承認され、ニボルマブは、2017年8月にMSI-HもしくはdMMR大腸がんに対して承認されている。本邦においても、ペムブロリズマブが2018年12月現在、“標準治療の終了した後に局所進行又は転移が認められた固形がん”で、MSI-Hを示すものに対して、保険収載予定となっている。リンチ症候群の進行がん患者においては、臓器にかかわらず薬剤選択肢として、免疫チェックポイント阻害剤が候補に挙がることとなる。

7-4. 化学予防

リンチ症候群における化学予防として、アスピリンの有効性が報告されている。リンチ症候群の関連腫瘍と大腸腺腫の発生率に関し、アスピリン(600mg/day)の予防効果を評価するための二重盲検試験(CAPP2試験)が行われ、長期(少なくとも2年)のアスピリン内服により、有意に大腸がんおよびその他のリンチ関連腫瘍の発生が抑制されたことが示された⁴⁶⁾。55.7月のfollow up期間で、大腸がん発生は約60% (hazard ratio, 0.41)、リンチ関連腫

瘍発生は約55% (hazard ratio, 0.45) 抑制され、また重篤な有害事象は認めなかったことが報告されている⁴⁶⁾。CAPP2試験のサブ解析では、プラセボ群においてBMI (body mass index) が30kg/m²以上は、大腸がんの危険因子として抽出されたが、アスピリン投与群においては認められず、肥満者においては、よりアスピリンの効果が期待できる可能性が示された。

現在、アスピリンの至適容量と至適投与期間を評価するためのCAPP3試験が進行中である。アスピリン低用量(100mg)での有効性が判明した場合には、予防的内服をより検討しやすくなると考えられる。

8. おわりに

リンチ症候群を適切に認識し、診断及びサーベイランスや管理につなげることは、予後の改善を含め、がん診療に大きく貢献すると期待される⁴⁷⁾。米国健康政策の指針Healthy People 2020では、全大腸がん症例でリンチ症候群に対する遺伝学的検査の機会の提供、そしてリンチ症候群の患者およびそのご家族が発がんリスクを知ることにより利益を享受できることを目標の一つとして掲げている。医療経済学的視点からも、適切な診断とサーベイランスによる早期発見と予防医学的対応が求められている。日本でのリンチ症候群の認知は、まだまだ十分とは言えないため、より多くの方に疾患を理解してもらうことが当面の課題である。また同時に適切な診断スクリーニングを行うための遺伝外来や、サーベイランス管理の受け皿となるリスクに応じた健診体制の整備が求められている。

ちば県民保健予防財団では、遺伝カウンセリング外来を開設し、健診および地域医療機関受診者の中で、遺伝学的検査を考慮すべき対象者に窓口を開いている。また、遺伝性腫瘍症候群診断確定者およびハイリスク群の方々に対しては、サーベイランスの立案、提供そして経過観察を包括的に行う体制を構築中である。その体制を通して、がんの先制予防医療へとつながる道筋を作っていきたいと考えている。

9. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American society of clinical oncology expert statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32(8):833-40.
- 2) Chika N, Eguchi H, Kumamoto K, 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* 2017;47(2):108-17.
- 3) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5783-8.
- 4) Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, et al. Tumor testing to identify lynch syndrome in two Australian colorectal cancer cohorts. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(2):427-38.
- 5) Julie C, Tresallet C, Brouquet A, 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* 2008;103(11):2825-35; quiz 2836.
- 6) Perez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Guarinos C, et al. Comparison between universal molecular screening for Lynch syndrome and revised Bethesda guidelines in a large population-based cohort of patients with colorectal cancer. *Gut* 2012;61(6):865-72.
- 7) Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(3):404-12.
- 8) Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2193-200.
- 9) Terdiman JP. HNPCC: an uncommon but important diagnosis. *Gastroenterology* 2001;121(4):1005-8.
- 10) de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4(3):233-7.
- 11) Song W, Gardner SA, Hovhannisyanyan H, et al. Exploring the landscape of pathogenic genetic variation in the ExAC population database: insights of relevance to variant classification. *Genet Med* 2016;18(8):850-4.
- 12) Warthin A. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913;12 546-55.
- 13) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117(2):206-12.
- 14) Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41(1):112-7.
- 15) Castillejo A, Hernandez-Illan E, Rodriguez-Soler M, et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *J Med Genet* 2015;52(7):498-502.
- 16) 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* 2004;96(4):261-8.
- 17) National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in Oncology, Genetics/Familial High-Risk Assessment:Colorectal (version1.2018).
- 18) Tanakaya K, Yamaguchi T, Ishikawa H, et al. Causes of cancer death among first-degree relatives in Japanese families with Lynch syndrome. *Anticancer Res* 2016;36(4):1985-9.
- 19) Terui H, Tachikawa T, Kakuta M, et al. Molecular and clinical characteristics of MSH6 germline variants detected in colorectal cancer patients. *Oncol Rep* 2013;30(6):2909-16.
- 20) Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133(1):48-56.
- 21) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354(26):2751-63.
- 22) 大腸癌研究会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版. 2016.
- 23) 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(7):1645-8.
- 24) 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(1):55-62.
- 25) Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997;57(5):808-11.
- 26) Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol* 2018;JCO1800283.

- 27) Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2004;108(2):237-42.
- 28) Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, et al. Identification of a variety of mutations in cancer predisposition genes in patients with suspected Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015;149(3):604-13 e20.
- 29) Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012;308(15):1555-65.
- 30) Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med.* 2009;11(1):35-41.
- 31) Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, et al. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013;24 (Suppl 6):vi73-80.
- 32) Di Marco M, D'Andrea E, Villari P. Universal screening of Lynch syndrome is ready for implementation. *Genet Med.* 2018.
- 33) Hampel H, de la Chapelle A. How do we approach the goal of identifying everybody with Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2013;12(2):313-7.
- 34) Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2006;130(7):1995-2000.
- 35) de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006;130(3):665-71.
- 36) Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829-34.
- 37) Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):223-62; quiz 263.
- 38) 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. *Am J Gastroenterol* 2014;109(8):1159-79.
- 39) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812-23.
- 40) Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011;60(7):950-7.
- 41) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261-9.
- 42) Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464-72.
- 43) Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348(6230):69-74.
- 44) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-13.
- 45) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91.
- 46) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, 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(9809):2081-7.
- 47) Miesfeldt S, Feero WG, Lucas FL, et al. Association of patient navigation with care coordination in an Lynch syndrome screening program. *Transl Behav Med* 2018;8(3):450-5.

Hereditary Cancer Syndrome: Lynch Syndrome and Preventive Medicine

Mari Inada¹, Fumio Nomura^{1,2}, Kazuya Yamaguchi¹,
Yuki Nakagawa¹ and Manabu Hayashi¹

- Abstract -

Our understanding of hereditary cancer syndromes has increased with the rapid advancement of genetic analysis techniques. Methods for diagnosis, treatment, and management of hereditary cancers are different from those for sporadic cancers. Lynch syndrome (LS) is one of the most common hereditary cancer syndromes. It was initially called hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC, but recently the term “LS” has been preferentially used, primarily because of the increased risk of extra colonic cancers as well as colorectal cancer (CRC). Most recently, LS has been strictly defined as cases in which a pathogenic variant of mismatch repair genes is found. Surveillance for patients with LS by colonoscopy is known to reduce mortality and morbidity of CRC. For chemoprevention, long-term administration of aspirin reportedly reduces the risk of CRC and other LS-associated cancers. It has been shown that LS-associated tumors respond well to immune checkpoint inhibitors, indicating that diagnosis of LS plays an important role in decisions regarding treatment. Accurate diagnosis of LS, together with proper cancer surveillance and preventive management, improves health outcome in patients with cancer and their relatives. Currently, we are in the process of establishing appropriate navigation to genetic counseling and genetic-oriented healthcare for potential patients with genetic cancer and their relatives at the Chiba Foundation for Health Promotion and Disease Prevention.

(Chiba Survey Res J 2019;8(1):4-14)

Keyword: Hereditary Cancer Syndrome, Lynch syndrome, Surveillance, Chemoprevention, Immune checkpoint inhibitors

¹ Chiba Foundation for Health Promotion & Disease Prevention

² Division of Clinical Mass Spectrometry and Clinical Genetics, Chiba Univ. Hospital
