

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20126

研究課題名(和文)腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の有病率とその特徴

研究課題名(英文)The likelihood of underlying Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma patients

研究代表者

伊藤 将也 (ITO, Masaya)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：50727229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：リンチ症候群は、大腸癌や胃癌などの様々な悪性疾患を併発する遺伝性疾患であり、腎盂尿管癌もリンチ症候群のスペクトラムに含まれるが、腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の有病率や臨床的特徴については未知であり、泌尿器科医間ではリンチ症候群という概念すらほとんど認知されていない。研究者は、腎盂尿管癌と診断された日本人患者に対して改訂ベセスダガイドラインの診断項目を用いて一次スクリーニングを行い、諸外国の報告と同様の29%もの患者にその疑いがあることを見いだした。この結果をアメリカ泌尿器科学会で報告したとともに、国内・国外の学会での啓蒙活動を行い、泌尿器科医におけるリンチ症候群の認知度を上昇させた。

研究成果の概要(英文)：Upper tract urothelial carcinoma (UTUC) is associated with Lynch syndrome, an autosomal dominant disorder that increases the risk of many types of cancer such as colorectal cancer and gastric cancer. However, this syndrome is not popular among urologists and the characteristics of hereditary UTUC are currently poorly identified. Thus, we have evaluated Japanese UTUC patients at risk for Lynch syndrome based on revised Bethesda criteria. We found that 29% of UTUC patients satisfied at least one of the criteria, suggesting the possibility of Lynch syndrome. Greater awareness of this high probability of underlying Lynch syndrome could yield clinical benefits for both UTUC patients and their family members. Therefore, we have been carrying educational activities at both domestic and international urological society including the annual meeting of American Urological Association so that Lynch syndrome should gain recognition among urologists.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：リンチ症候群 腎盂尿管癌

## 1. 研究開始当初の背景

リンチ症候群は、大腸癌を始め、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌など様々な悪性疾患を併発する遺伝性疾患である。腎盂尿管癌もリンチ症候群に併発する悪性疾患のスペクトラムに含まれており、大腸癌の診断のもと、リンチ症候群と診断された患者の腎盂尿管癌の累積生涯発生率は約 8%と報告されている (Watson P, et al. Int J Cancer. 2008)。しかしながら、これまで腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の発生率やその臨床的特徴についてはほとんど検討がなされておらず、さらには泌尿器科医師におけるリンチ症候群の認知度さえ極めて低いというのが本邦の現状である。唯一フランスで検討された腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群患者の1次スクリーニングの結果によると、腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の可能性のある症例は、23.1%にのぼると報告されている (Francols A, et al. BJU international. 2012) が、その他の追試は行われておらず、またこのことが本邦や他人種においても当てはまるかどうかは未知であった。

リンチ症候群の多くは、生殖細胞系列でのミスマッチ修復遺伝子の変異によるものと考えられている。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2などが責任遺伝子として報告されており、いずれかの生殖細胞系列変異によりミスマッチ修復機構が損なわれやすくなるため、腫瘍制御システムやDNA損傷修復反応、アポトーシスに関わる遺伝子に変異が誘発され、腫瘍が発生しやすくなると考えられている。腎盂尿管癌における、これらの遺伝子異常に関してはあまり知られておらず、これらの遺伝子異常の詳細な検討は、リンチ症候群に関連した腎盂尿管癌を考える上では非常に重要な要素となると考えられる。

リンチ症候群を背景とする腎盂尿管癌患者を正しく診断することは、その患者の他のリンチ症候群関連腫瘍の発生の早期診断につながるのみならず、その家系での癌の早期診断につながるため、極めて重要と考えられる。また、泌尿器科医に対するリンチ症候群の啓蒙活動は、リンチ症候群の可能性のある腎盂尿管癌患者におけるその他の癌の早期発見や、遺伝子を含めた関係各科への早期コンサルテーション等を促す可能性を広げるため、急務であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、東京医科歯科大学医学部附属病院泌尿器科で蓄積されたデータベースを使用し、改訂ベセスダ基準を用いて、リンチ症候群に対する、第1次スクリーニング(病歴聴取：家族歴の有無、発症年齢)を行い、日本人の腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の有病率を推定し、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。腎盂尿管癌患

者におけるリンチ症候群の頻度や、その臨床的特徴がこれまで明らかになっていない原因として、腎盂尿管癌が比較的にまれな疾患(年次発生率:100,000人に1-2人)であり、大規模な患者集団での検討は困難であったことがあげられるが、東京医科歯科大学医学部附属病院泌尿器科に蓄積されたデータベースは、腎盂尿管癌のものとしては比較的大きなものであるため、その特徴を明らかにできると考えられる。

第2次スクリーニングとして、腎盂尿管癌の摘出標本のパラフィン切片を使用し、リンチ症候群の原因遺伝子とされる MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 に関する免疫組織化学的染色を行い、同遺伝子により産生される蛋白発現欠損の確認を行う。腎盂尿管癌の診断がなされている患者は、基本的に腎尿管全摘除が施行されているため、腫瘍組織とともに正常組織が得られるために、腫瘍組織ならびにそれに対応する正常組織を用いた比較検討が可能である。

本研究の目的のもう一つとして、リンチ症候群に対する認知度が低い泌尿器科医に対して、腎盂尿管癌患者に対してリンチ症候群の可能性を疑うことを啓蒙することがあげられる。本研究にて、日本人の腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の有病率を推定し、その臨床的特徴を明らかにすることは、泌尿器科医へのリンチ症候群の認知度を高めることにつながり、ひいては、腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の正しい診断につながる可能性がある。本解析結果を日本の泌尿器科学会や海外の泌尿器科学会を含めた学術集会および Website を通じて、広く報告を行うことで、医療関係者や患者のみならず、腎盂尿管癌の治療に携わる泌尿器科医自身に対しての啓蒙を行うことができる。このため本研究は、腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群早期診断への足がかりとなることが期待される。

### 改訂ベセスダ基準

以下が1つでも当てはまる症例の腫瘍は、MSI検査をするべきである

- 50歳未満で診断された大腸がん
- 年齢に関わらず、大腸がんおよびリンチ症候群関連腫瘍\*の同時性・異時性重複がんがある症例
- 60歳未満で診断され、MSI-Hの病理所見\*\*を呈する大腸がん
- 第1度近親者が1人以上50歳未満で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
- 年齢に関わらず、第2度近親者以内の血縁者が2人以上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

\*リンチ症候群関連腫瘍: 直腸結腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膀胱がん、尿管・腎盂がん、胆道がん、脳腫瘍(通常はTurcot症候群で見られる膠芽腫)、Muir-Torre症候群における皮脂腺腫や角化棘細胞腫、小腸がん  
\*\*浸潤リンパ球、クローン様リンパ球反応、粘液性/印環細胞がん様分化、あるいは髄様増殖

## 3. 研究の方法

第1次スクリーニングとして、東京医科歯科大学医学部附属病院泌尿器科で蓄積されたデータベースを使用し、改訂ベセスダガイ

ドラインを用いて、リンチ症候群に対する第1次スクリーニングを行い、日本人の腎盂尿管癌患者におけるリンチ症候群の有病率を評価する。改訂ベセスダガイドラインの第1次スクリーニングの項目として、60歳未満での発症、リンチ症候群関連腫瘍（大腸癌、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、膵臓癌、小腸癌、脳腫瘍）の罹患既往、第1度近親者に50歳未満で診断されたリンチ症候群関連腫瘍と診断された人がいる、第2度近親者の2人以上にリンチ症候群関連腫瘍と診断された人がいる、の4項目をそれぞれ評価する。癌既往歴や家族歴の評価方法としては、初診時の十分な問診内容を用いるが、さらに、外来通院患者に対しては再度既往歴および家族歴の聴取を行い、情報を最新のものとする。それぞれの亜項目を評価した後に、腎盂尿管癌全体の中でのリンチ症候群の可能性の有無を評価する。また、リンチ症候群の中でも、腎盂尿管癌と特定の癌腫との間に強い関連がないかを検討する。

第2次スクリーニングとして、腎盂尿管癌の摘出標本のパラフィン切片を使用し、リンチ症候群の原因遺伝子とされる、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2の蛋白発現欠損の確認を免疫組織学的に行う。今回のデータベースに含まれる患者は、基本的に腎尿管全摘除が施行されているために正常組織の標本も得られているため、腎盂尿管癌組織とともに正常組織も同時に免疫組織学的染色を行い、腫瘍組織と正常組織との間の比較を行う。

国内・国外の関連学会に参加し、積極的にリンチ症候群に関して報告・討議することにより、泌尿器科医におけるリンチ症候群の認知度の上昇に努める。

#### 4. 研究成果

腎盂尿管癌と診断された317名について詳細に検討した。患者の年齢中央値は70歳（38歳から92歳）、性別の内訳は男性224人（71%）、女性93人（29%）であった。患側は右側152例（48%）、左側165例（52%）であった。発見契機は血尿が203例（64%）、次いで検診等での偶然指摘が70例（22%）であった。その他の癌腫により先にリンチ症候群の診断を受けた後に、腎盂尿管癌の診断

改訂ベセスダガイドラインを用いた  
第1次スクリーニング

	計317人中
60歳未満での発症	50 (16%)
リンチ症候群関連腫瘍罹患既往あり	32 (10%)
第1度近親者に50歳未満で診断されたリンチ症候群関連腫瘍あり	10 (3%)
第2度近親者の2人以上にリンチ症候群関連腫瘍あり	10 (3%)

がなされた症例は1例も認めなかった。改訂ベセスダガイドラインに照らした第1次スクリーニングによると、重複を許すと、60歳未満での発症が50例（16%）、リンチ症候群関連腫瘍の罹患既往が34例（11%）、第1度近親者に50歳未満で診断されたリンチ症候群関連腫瘍と診断された人がいる症例が10例（3%）、第2度近親者の2人以上にリンチ症候群関連腫瘍と診断された人がいる症例が10例（3%）であった。これらを統合し重複を除いた結果、92例（29%）にリンチ症候群の可能性が示唆された。リンチ症候群の疑いがもたれた患者の年齢中央値は59歳であり、疑いが無い患者の73歳と比べて有意に若年であった（ $P < 0.01$ ）。

第1次スクリーニングによる年齢分布



リンチ症候群関連腫瘍の罹患既往があった34例中の罹患既往疾患の内訳は、大腸癌が14例、胃癌が11例、子宮内膜癌が4例、対側尿管癌が4例、小腸癌が1例であった。また、家族歴でリンチ症候群の疑いがもたれた37例中の家族罹患疾患の内訳は、大腸癌が14例、胃癌が19例、子宮内膜癌が2例、尿管癌が1例、卵巣癌が1例であった。その他のリンチ症候群関連癌の既往や家族歴は認められなかった。

リンチ症候群関連腫瘍の内訳

癌腫	癌既往歴	家族歴
大腸癌	14	14
子宮内膜癌	4	2
胃癌	11	19
卵巣癌	0	1
小腸癌	1	0
(対側)尿路上皮癌	4	1
計	34	37

リンチ症候群全体の患者の中では胃癌の頻度はそこまで多くはないとされているが、今回の検討では、患者の癌既往歴ならびに家族歴ともに胃癌の割合が高い傾向にあった。今回のコホートにおいては男性の割合が高く、相対的に子宮内膜癌や卵巣癌の割合が下がっていることも考慮されたが、一方で、日本人における腎盂尿管癌患者においては胃癌に注目してみるとよい可能性が示唆された。同成果をアメリカ泌尿器科学会にて発表し

たが、そのディスカッションの中でも、胃癌の多さに注目が集まり、アジア人種の特徴である可能性が討議された。同時に発表が行われたアメリカからのデータベースコホートにおける腎盂尿管癌患者においては、胃癌の割合が低かったことが対照的であった。

第2次スクリーニングとして、腎盂尿管癌の摘出標本のパラフィン切片を使用した蛋白発現欠損の確認を免疫組織学的に行った。まずは最も一般的と思われる MSH2 から免疫染色を開始したが、正常組織も含めてほとんど有益な染色結果が得られなかった。同時に並行して行った別系列の免疫染色は有意な結果が得られていたため、免疫染色手技自体には問題はないと考えられた。しかし、その後も条件を変えて免疫染色を繰り返し行ったが、有効な結果が得られなかった。次いで、PMS2、さらに MLH1 についても同様にして免疫染色を順次行っていったが、いずれの染色物質においても有益な染色結果が得られないという結果に終わった。

研究成果をアメリカ泌尿器科学会年次総会に投稿し、podium として採択されたため、同会に参加して発表ならびに討議を行った。アメリカにおいても、泌尿器科医におけるリンチ症候群の認知度はとても低いことを実感させられた。同会においては、研究成果の発表もさることながら、リンチ症候群の解説を主に行えた印象であり、十分にリンチ症候群の重要性を周知することができたと感じた。その他にも国内ならびに国際学会に参加することにより、泌尿器科医に対するリンチ症候群の啓蒙活動を十分に行うことができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Masaya Ito, Soichiro Yoshida, Masaharu Inoue, et al. LIKELIHOOD OF UNDERLYING LYNCH SYNDROME IN JAPANESE UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMA PATIENTS, THE JOURNAL OF UROLOGY, 査読無, Volume 195, Issue 4, Supplement, Pages e299-e300  
DOI:<http://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.977>

〔学会発表〕(計 1 件)

Masaya Ito. The likelihood of underlying Lynch syndrome in Japanese upper tract urothelial carcinoma patients. The American Urological Association annual meeting. 2016

〔その他〕

ホームページ等

<http://tmd.u.tokyo/achievement/2016.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 将也 (ITO, Masaya)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：50727229