

症 例

## 小腸癌を契機として診断されたLynch症候群の2例

滋賀医科大学消化器外科<sup>1)</sup>, 同 腫瘍センター<sup>2)</sup>

児 玉 泰 一<sup>1)</sup> 園 田 寛 道<sup>1)</sup> 清 水 智 治<sup>1)</sup>

太 田 裕 之<sup>1)</sup> 目 片 英 治<sup>2)</sup> 谷 眞 至<sup>1)</sup>

小腸癌を契機に診断されたLynch症候群の2例を報告する。症例1：76歳，男性。15年前に多発大腸癌に対し手術既往があった。食欲不振を主訴に来院し，精査で近医空腸の小腸癌と診断した。小腸部分切除術を施行し，病理組織診断で原発性小腸癌と診断した。症例2：69歳，女性。20年前に上行結腸癌に対し手術既往があった。便潜血陽性を指摘され，精査で前回手術の吻合部近傍の横行結腸癌と診断した。手術中，回腸末端と空腸にも腫瘍を認め，小腸部分切除術を追加した。病理診断で小腸病変は腺癌であった。2症例ともに改訂ベセスダガイドラインを満たすためMicrosatellite Instability検査を行ったところ，どちらもMSI-Highと判定され，臨床的にLynch症候群と診断した。Lynch症候群関連小腸癌は比較的まれであるが，原因不明の腹部症状や貧血を認める際には小腸癌を念頭に置く必要があると考えられた。

索引用語：Lynch症候群，小腸癌，MSI検査

### はじめに

Lynch症候群はミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝疾患であり<sup>1)</sup>，全大腸癌の1～5%を占めると推定されているが，日常診療での認知度が低く，散発性大腸癌として取り扱われることも多い<sup>2)3)</sup>。また，原発性小腸癌はLynch症候群の2.5～4.3%に合併する比較的まれな疾患である<sup>4)～6)</sup>。今回，われわれは小腸癌を契機として診断されたLynch症候群の2例を経験したので報告する。

### 症 例

症例1：76歳，男性。

現病歴：2週間前より続く食欲不振を認め，当院を受診。腹部単純CT検査で小腸の壁肥厚を伴う腸閉塞を認め入院となった。

既往歴：15年前(62歳)に多発大腸癌(Rab, Rs, T, A, cStage III a, muc/tub2/tub1)に対し，大腸全摘術・回腸人工肛門造設術を受けた。

家族歴：両親および兄弟7人に癌はなし。長女が子宮内膜癌。

血液検査所見：Hb 9.8g/dlと貧血を認めた。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9ともに正常範囲内であった。

腹部単純CT：小腸の壁肥厚を認め，同部より口側の上部空腸と胃の拡張を認めた (Fig. 1)。

小腸内視鏡検査：小腸内視鏡検査ではTreitz靱帯よりやや肛門側の上部空腸に内腔を充満する腫瘍を認め，生検で高分化型腺癌と診断した。

以上より，小腸癌による腸閉塞と診断し，手術を施行した。

手術所見：開腹時，明らかな腹水や腹膜播種は認めず，Treitz靱帯の約30cm肛門側に全周性の腫瘍を認めた。腫瘍の口側・肛門側それぞれ10cmのmarginをとって腫瘍を含む空腸を切除し，リンパ節郭清は腫瘍の栄養血管である上腸間膜動脈の1次分枝まで行った。

切除標本肉眼所見：3×3cmの全周性の2型腫瘍を認めた (Fig. 2)。

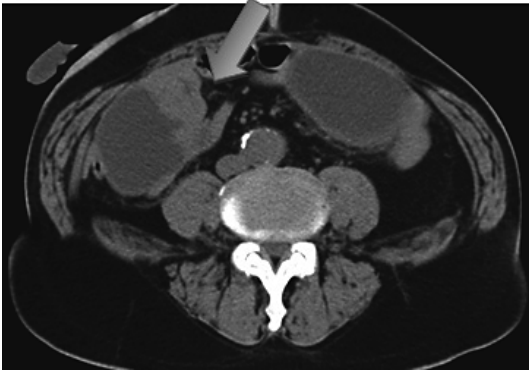
病理組織学的所見：組織型は高～中分化型腺癌，pSE, int, inf β, ly1, v2, pN1 (1/6)であり，原発性小腸癌T4 N1 M0 Stage III A (TNM分類第7版)と診断した (Fig. 3)。

多発大腸癌の既往と今回の小腸癌の病歴から，改訂ベセスダガイドラインに合致したため，Lynch症候群

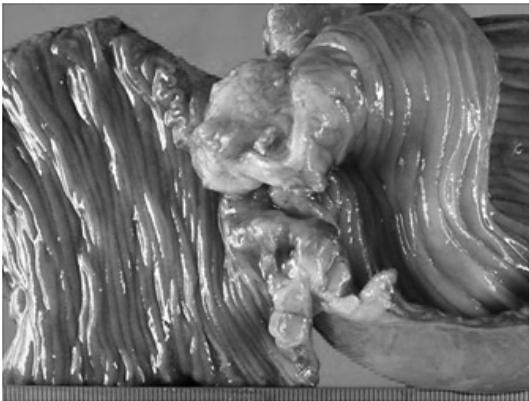
2015年5月15日受付 2015年7月7日採用

〈所属施設住所〉

〒520-2192 大津市瀬田月輪町



**Fig. 1 :** Abdominal CT reveals small intestinal obstruction due to wall thickening of the small intestine (arrow).



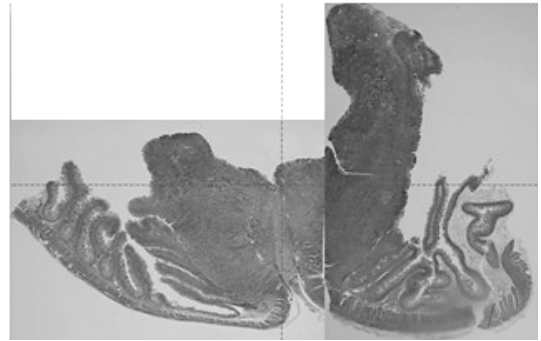
**Fig. 2 :** Macroscopic findings. The tumor covers the entire circumference of the lumen.

を疑い、補助診断として行われる Microsatellite Instability (以下 MSI と略記) 検査を行ったところ、MSI-High (以下 MSI-H と略記) と診断された (Fig. 4a) が、確定診断のための遺伝子検査は患者の同意を得られず、施行しなかった。術後補助化学療法は希望されず外来経過観察となったが、術後1年1カ月で腸間膜リンパ節再発による腸閉塞を認め、胃空腸バイパスを行った。

**症例 2 :** 69歳、女性。

**現病歴 :** 検診で便潜血陽性を指摘され、下部消化管内視鏡検査を行ったところ、横行結腸に2型病変を認め、生検で高分化型腺癌と診断された。

**既往歴 :** 37歳 右卵巣嚢腫で摘出術、42歳 子宮体癌で子宮卵巣摘出術、45歳 早期胃癌で幽門側胃切除



**Fig. 3 :** Histological findings. The tumor represents well- to moderately differentiated adenocarcinoma invading to the serosa.

術、49歳 上行結腸癌で結腸右半切除術 (SS N0 Stage II)、67歳より甲状腺機能亢進症で内服加療中。

**家族歴 :** 母が胃癌・大腸癌、弟が大腸癌、妹が大腸癌・子宮体癌・乳癌。

**血液検査所見 :** 貧血なく生化学検査上も異常を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA、CA19-9ともに基準範囲内であった。

**下部消化管内視鏡検査所見 :** 吻合部近傍に2型病変を認め、生検で高分化型腺癌と診断した。

**胸腹部造影CT :** 腹腔内に有意なリンパ節腫脹、遠隔転移を認めなかった。

以上より、横行結腸癌と診断し、手術を施行した。

**手術所見 :** 開腹時、明らかな腹水や肝転移、腹膜播種は認めなかった。原発巣は漿膜面への露出は認めなかった。更なる腹腔内検索により回腸末端とTreitz靭帯より約50cmの空腸に腫瘍性病変を認めた。前回手術吻合部および回腸末端の腫瘍性病変を含む結腸部分切除+D2郭清を施行し、小腸部分切除を追加施行した。

**切除標本肉眼所見 :** 前回手術吻合部の肛門側に1.5×1.5cmの2型病変を認めた。回腸末端の病変は0-IIa、空腸は2.5×2cmの2型病変であった (Fig. 5)。

**病理組織学的所見 :** 横行結腸癌、中～高分化型腺癌、pMP, inf a, ly0, v0, pN0 (0/16)。

回腸末端 : Tubulovillous adenoma with adenocarcinoma (tub1), non-invasive, pM, ly0, v0 (Fig. 6a)。

空腸 : 中～高分化型腺癌, pSE, inf β, ly0, v0 (Fig. 6b)。

改訂ベセスダガイドラインに合致したため、MSI検査

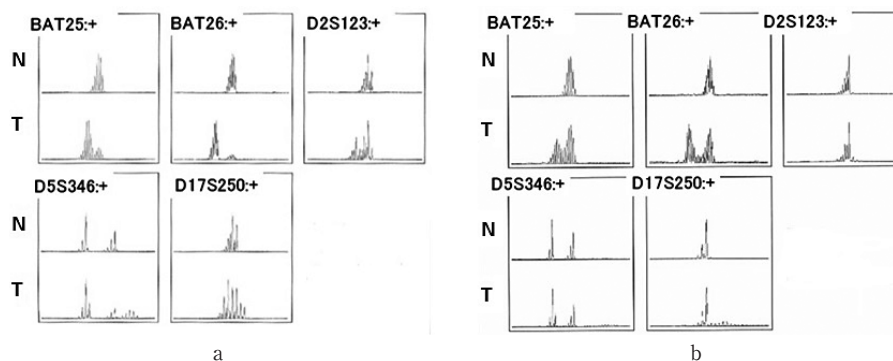


Fig. 4 : Microsatellite instability (MSI) analysis.

- a) Case 1 was diagnosed as MSI-H due to microsatellite instability at all loci.  
 b) Case 2 was diagnosed as MSI-H due to microsatellite instability at all loci.  
 N : normal ; T : tumor.

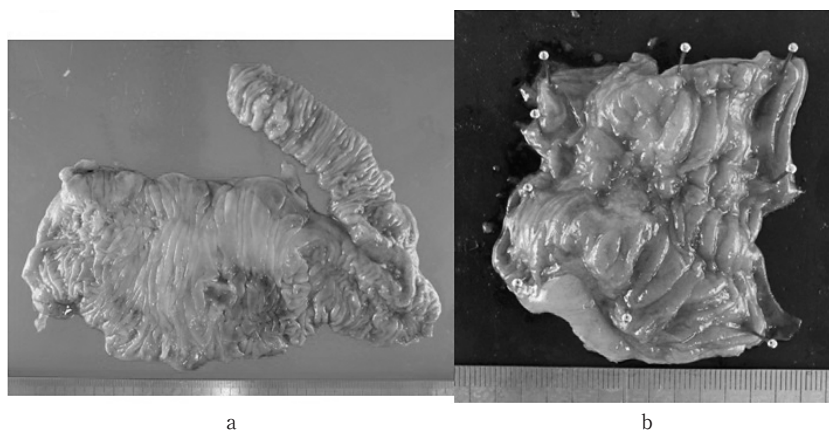


Fig. 5 : Macroscopic findings.

- a) Type 2 tumor is located on the anal side of the anastomotic region of the previous surgery, and type 0-IIa tumor is located in the terminal ileum.  
 b) Type 2 jejunal tumor is about 2 cm in size.

を行ったところ、MSI-Hと診断されたが (Fig. 4b)、確定診断のための遺伝子検査は患者の同意を得られず、施行しなかった。術後補助化学療法は希望されず、術後10カ月現在、再発なく外来経過観察中である。

#### 考 察

Lynch 症候群はミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。遺伝性非大腸ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer : 以下、HNPCCと略記) とは同一疾患であり、患者本人・家系内に大腸以外の臓器にも様々な悪性腫瘍が発生することから、Lynch

症候群の名称に統一されつつある<sup>1)</sup>。同じ遺伝性大腸癌である家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) は大腸粘膜に無数の腺腫を認めるため、見逃されることは少ないが、Lynch 症候群は臨床所見が散発性大腸癌と変わりがなく、日常診療でその多くが見逃されている可能性が高いと考えられる。

小腸は全消化管の長さの約75%を占め、粘膜面積は約90%を占める臓器にもかかわらず、本邦での全消化管癌に対する頻度は0.1~0.3%とまれである<sup>7)</sup>。しかし、Lynch 症候群患者では一般の人と比べて100倍以上も小腸癌が発生する確率が高くなると言われており<sup>8)</sup>、

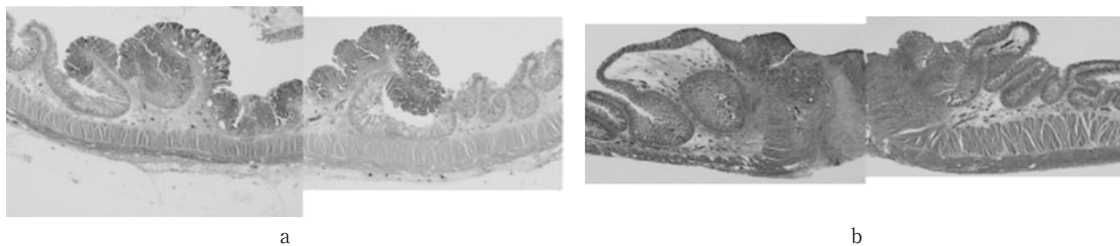


Fig. 6 : Histological findings.

- a) The tumor is tubulovillous adenoma with adenocarcinoma (tub1), non-invasive.
- b) The tumor is well-to-moderately differentiated adenocarcinoma invading to the serosa.

Table 1 Reported cases of small bowel cancer with Lynch syndrome

No.	Age/Sex	Age of onset	Primary symptom	Location	Pathological findings	Tumor depth	Lymph node metastasis	MSI	Germline mutation	First author	Year
1	59/F	42	None (surveillance)	Ileum	por	SI	N0			Tsakamoto <sup>9)</sup>	1996
2	53/M	45	Anemia	Jejunum	tub1	SS	N0			Nakasato <sup>10)</sup>	1998
3	47/F	35	Epigastralgia	Duodenum	tub1	SM	N0	MSI-H		Konishi <sup>11)</sup>	1998
4	47/M	35	Anemia	Ileum	tub2	SI	N0	MSI-H		Shimizu <sup>12)</sup>	2000
5	55/F	53	None (surveillance)	Ileum	tub1	SM	N0			Kobayashi <sup>13)</sup>	2001
6	59/M	32	Unknown	Duodenum	tub1	unknown	unknown	MSI-H	negative	Fukunaga <sup>14)</sup>	2001
7	43/F	39	Epigastric pain	Duodenum	por	SE	N0			Yamamoto <sup>15)</sup>	2005
8	50/M	48	None (surveillance)	Duodenum	muc	SS	N1	MSI-H	hMSH2	Yagyu <sup>16)</sup>	2006
9	46/M	46	Ileus	Jejunum × 2	tub1	SE	N2	MSI-H	hMSH2	Honjo <sup>17)</sup>	2009
10	79/F	44	None (incidental)	Jejunum	tub1	SS	N0			Takeguchi <sup>18)</sup>	2009
11	81/F	50	Leg edema anemia	Jejunum	unknown	unknown	unknown	MSI-H	negative	Yamasaki <sup>19)</sup>	2010
12	69/M	45	None (surveillance)	Duodenum	tub2	SS	N0		hMSH2	Uezu <sup>20)</sup>	2012
13	76/F	38	Ileus	Small intestine	por	MP	N0	MSI-H	hMSH2	Nakajima <sup>21)</sup>	2013
14	76/M	62	Ileus	Jejunum	tub1	SE	N1	MSI-H		Our case 1	2014
15	69/F	42	None (incidental)	Jejunum ileum	tub1-tub2	SE M	N0	MSI-H		Our case 2	2014

生涯累積発症率は2.5~4.3%と報告されている<sup>4)~6)</sup>。医学中央雑誌で「リンチ症候群, 小腸腫瘍」のキーワードで1977年から2014年までで検索したところ, 該当する症例報告は13件のみであった (Table 1)<sup>9)~21)</sup>。初発腫瘍が診断された年齢は, 32歳~53歳と比較的若年であった。小腸腫瘍の部位は十二指腸が5例, 空腸5例,

回腸3例, 不明1例であった。小腸癌の発見契機についてはサーベイランスによる発見が4例, 貧血症状が3例, 心窩部痛や上腹部痛などの腹部症状が2例, イレウス症状が2例, 大腸癌手術中の偶発的な発見が1例あった (1例は不明)。MSI検査は7例で行われており, すべての症例で陽性, 遺伝子検査は6例で行わ



れ、うち 4 例が陽性であった。自験例では症例 1 は高齢発症、家族性要素が少ない点で、非典型的な症例であり、症例 2 は空腸と回腸にそれぞれに同時性の小腸癌が発見された点で特徴的であった。

遺伝性大腸癌診療ガイドライン<sup>1)</sup>によると、Lynch 症候群の診断手順として Lynch 症候群を疑う臨床情報（既往歴、家族歴、発症年齢、関連癌など）があれば、1 次スクリーニングである「アムステルダム基準 II：以下 AC II と略記」または「改訂ベセスダガイドライン：以下 rBG と略記」で検査対象を絞り込み、MSI 検査もしくは免疫組織染色検査を施行し、MSI-H であれば遺伝子検査を行うのが理想的であるとされている。Lynch 症候群家系の中で、AC II を満たす家系は 41%<sup>3)</sup>、rBG を満たす家系は 89%<sup>22)</sup>と報告されている。田島ら<sup>23)</sup>は原発巣切除を施行した大腸癌 893 例を対象に Lynch 症候群の診断手順の AC II と rBG の有用性について検討し、AC II で最大 0.3%、rBG で最大 26.1% が第 1 次スクリーニング候補として拾い上げられるため、rBG を用いる方が望ましいとしている。自験例は AC II は 2 例とも満たさなかったが、rBG は 2 例とも満たした。これは AC II が 5 項目すべて合致しなければならぬのに対し、rBG は 5 項目のうち少なくとも 1 項目を満たせばよいということ、また家族歴の病歴聴取の際に、血縁者の関連癌の診断時年齢が正しく聴取されていなければならないことが原因と考えられる。Lynch 症候群を疑った際には、関連癌の家族歴を診断時年齢とともに正しく聴取することが重要であるが、我が国で核家族世帯や単独世帯が増加している現状や、また個人情報保護法の施行によって他の医療機関から患者本人以外の情報を得ることが困難という実状があり、1 次スクリーニングとしては rBG が適していると思われる。

Lynch 症候群を疑う患者の大腸癌手術の際には術前の小腸スクリーニングが重要であると思われた。しかし、Lynch 症候群の小腸スクリーニングについては、ten Kate ら<sup>24)</sup>の報告によると Lynch 症候群患者 189 家系 1,496 人中 28 人 (1.9%) が小腸癌と診断され、生涯累積発症率は 4.2% であり、特定のリスクファクターはなかったとしている。Lynch 症候群患者の小腸癌スクリーニングについては発症率が低いため、小腸内視鏡のような侵襲的検査は推奨できず、カプセル内視鏡は非侵襲的検査ではあるが、現時点では費用対効果の問題を挙げることができる。しかし、原因不明の腹部症状や、貧血の際には小腸癌の合併を念頭に置いて慎

重に検査をすすめるべきであると考えられた。

## 結 語

今回、われわれは小腸癌を契機として診断された Lynch 症候群の 2 例を経験したので報告した。

なお、本文の要旨は第 76 回に本臨床外科学会総会 (2014 年 11 月、郡山) で発表した。

## 文 献

- 1) 大腸癌研究会 / 編：遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 年度版。金原出版、東京、2012、p32-52
- 2) De la Chapelle A: The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005; 4: 233-237
- 3) Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al: Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-362
- 4) Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al: Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75: 141-149
- 5) Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al: The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-449
- 6) Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, et al: HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology* 2005; 128: 590-599
- 7) 森山重治, 木下尚弘, 宇高徹総他: 原発性小腸癌の 1 例と本邦 129 例の臨床病理学的検討. *外科* 1993; 55: 212-216
- 8) Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Lynch HT, et al: Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. International Collaborative Group on HNPCC. *Cancer* 1998; 83: 240-244
- 9) 塚本文音, 高見元敏, 木村正治他: 4 世代にわたり大腸癌が多発した HNPCC の 1 家系. *胃と腸* 1996; 31: 869-874
- 10) 中里雄一, 稲垣芳則, 篠田知太郎他: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌術後に発症した原発性小腸癌の 1 例. *日消外会誌* 1998; 31: 1131-1135
- 11) Konishi K, Tajiri H, Fujii T, et al: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with duodenal carcinoma: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 289-293
- 12) 清水文彰, 岡本講平, 土屋拓司他: 回腸癌と十二指腸腺腫を合併した遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) の 1 例. *外科* 2000; 62: 834-837
- 13) 小林 浩, 中山 理: HNPCC 関連疾患における

- hMSH2免疫組織染色の有用性—子宮内膜癌に小腸癌を合併した症例の経験—. 家族性腫瘍 2001; 1: 32-36
- 14) 福永 陸, 富田尚裕, 山崎恵司他: 遺伝子変異を検出し得なかったHNPCC家系の大腸・肺・十二指腸異時性5重複癌の1例. 家族性腫瘍 2001; 1: 66-70
- 15) 山本 学, 池田光之, 山代 豊他: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC) に合併した原発性十二指腸癌の1例. 鳥取医誌 2005; 33: 95-98
- 16) Yagyu T, Aihara T, Murayama M, et al: Mucinous carcinoma of the duodenum associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer: report of a case. Surg Today 2006; 36: 1129-1132
- 17) 本城弘貴, 武田佳久, 安田誠一他: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌と診断された原発性小腸二重癌の1例. 消外 2009; 32: 1911-1917
- 18) 竹口東一郎, 村上聖一, 増田佳子他: Lynch症候群 (HNPCC) と思われる1家系 経過観察を中心に. 天草医学会誌 2009; 23: 29-33
- 19) Yamasaki Y, Matsushima M, Tanaka H, et al: Patient with eight metachronous gastrointestinal cancers thought to be hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). Intern Med 2010; 49: 209-213
- 20) 上江洲一平, 宮里 浩, 金城 泉他: 遺伝性非ポリポーシス大腸癌に併存した十二指腸癌の1例. 日臨外会誌 2012; 73: 2571-2575
- 21) 中島 健, 松本美野里, 坂本 琢他: 大腸腺腫症およびLynch症候群における小腸腫瘍性病変 (空腸, 回腸). 胃と腸 2013; 48: 1487-1494
- 22) 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: 261-268
- 23) 田島雄介, 隈元謙介, 伊藤徹哉他: リンチ症候群の診療録から第1次スクリーニングを行う場合のpitfall. 日外科系連会誌 2013; 38: 944-949
- 24) ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al: Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? Gut 2007; 56: 1198-1201

SMALL BOWEL CANCER ASSOCIATED WITH LYNCH SYNDROME  
—TWO CASE REPORTS AND A REVIEW OF THE LITERATURE—

Hirokazu KODAMA<sup>1)</sup>, Hiromichi SONODA<sup>1)</sup>, Tomoharu SHIMIZU<sup>1)</sup>, Hiroyuki OHTA<sup>1)</sup>,  
Eiji MEKATA<sup>2)</sup> and Masazi TANI<sup>1)</sup>

Departments of Surgery<sup>1)</sup> and Cancer Center<sup>2)</sup>, Shiga University of Medical Science

Lynch syndrome is an inherited disease caused by a pathological germ-line mutation in one of the mismatch repair genes, and is characterized by the development of colorectal cancer and endometrial cancer, among others. We report herein two patients with small bowel cancer associated with Lynch syndrome.

Case 1. A 76-year-old man was admitted with small bowel obstruction. He had undergone total colectomy for duplex rectal cancer and triple colon cancer 15 years earlier. Small intestinal endoscopy revealed tumor filling the lumen in the jejunum. The tumor was diagnosed as well differentiated adenocarcinoma by histological examination. Partial resection of the jejunum with regional lymphadenectomy was therefore performed.

Case 2. A 69-year-old woman was admitted to receive surgery for transverse colon cancer in the vicinity of the anastomosis by colonoscopy. She had undergone surgery for ascending colon cancer 20 years earlier. We incidentally detected two tumor lesions in the jejunum and terminal ileum during surgery and also performed partial resection of the small intestine.

Both cases met the criteria of the revised Bethesda guidelines, and the microsatellite instability (MSI) test showed MSI-H, so we clinically diagnosed Lynch syndrome.

We report two cases along with a literature review, because small bowel cancer with Lynch syndrome is considered relatively rare.

**Key words:** Lynch syndrome, small bowel cancer, MSI test