

## がんと遺伝・家族性腫瘍

### 各論④【遺伝性大腸がん】

JCOG大腸がんグループ

国立がん研究センター中央病院 消化管内科 高島 淳生

1

## 自己紹介

- 兵庫県姫路市出身
- 2001年 滋賀医科大学医学部卒業
- 2009年 JCOG運営事務局
- 2012年 国立がん研究センター中央病院  
消化管内科（胃がん・大腸がん担当）
- JCOG大腸がんグループ所属



2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

2

2

## 大腸とは：結腸＋直腸

1.5～2mほどの長さの臓器、水分・電解質を吸収

2022/3/12      第4回JCOG患者・市民セミナー      3

3

## 2021年がん統計予測 罹患数予測

男女計		男性		女性	
部位	罹患数	部位	罹患数	部位	罹患数
全がん	1,009,800	全がん	577,900	全がん	431,900
大腸	156,700	前立腺	95,400	乳房	94,400
胃	130,500	胃	90,000	大腸	68,000
肺	127,400	大腸	88,800	肺	42,100

国立がん研究センターがん情報サービスより転載

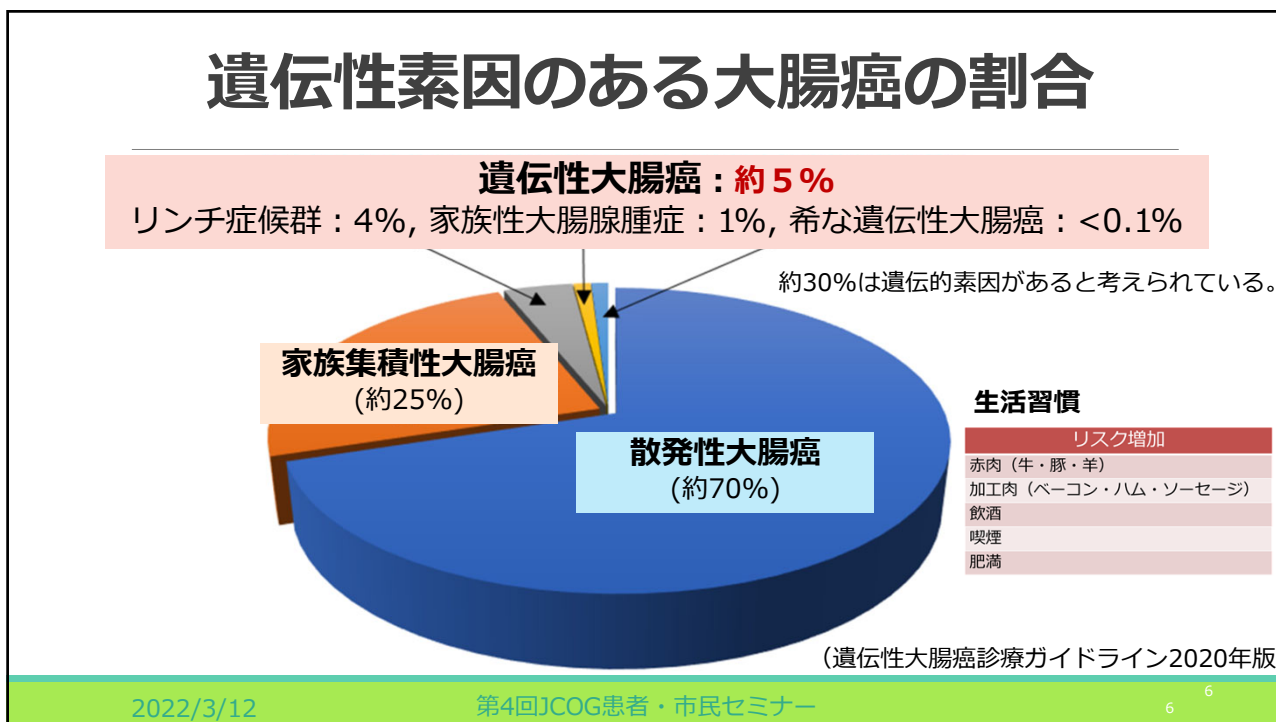
4

### 2021年がん統計予測 死亡数予測

男女計		男性		女性	
部位	死亡数	部位	死亡数	部位	死亡数
全がん	378,500	全がん	218,900	全がん	159,700
肺	75,000	肺	52,600	大腸	25,400
大腸	53,800	大腸	28,500	肺	22,300
胃	42,000	胃	27,200	膵臓	19,000

2022/3/12
第4回JCOG患者・市民セミナー
国立がん研究センターがん情報サービスより転載

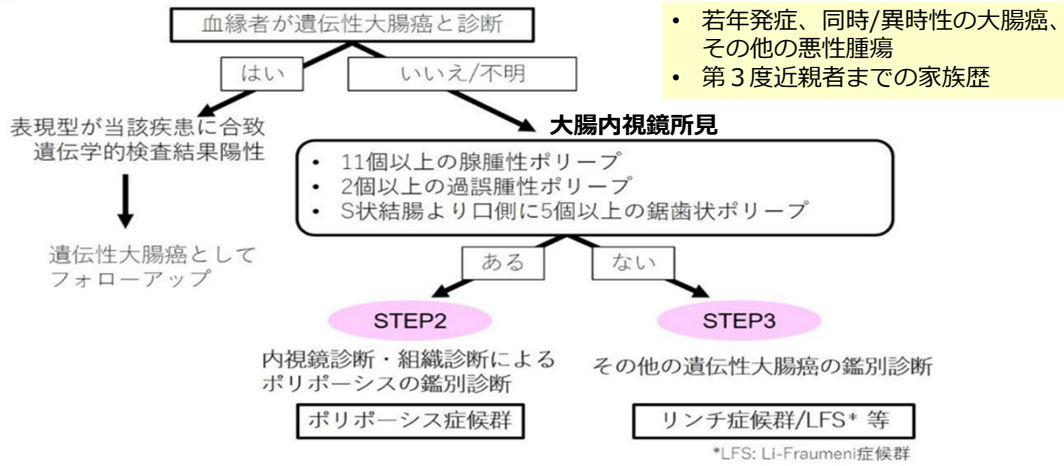
5



6

# 遺伝性大腸がんの診断

**STEP1** 遺伝性大腸癌のリスク評価：大腸癌患者に対する既往歴・家族歴の聴取と内視鏡検査



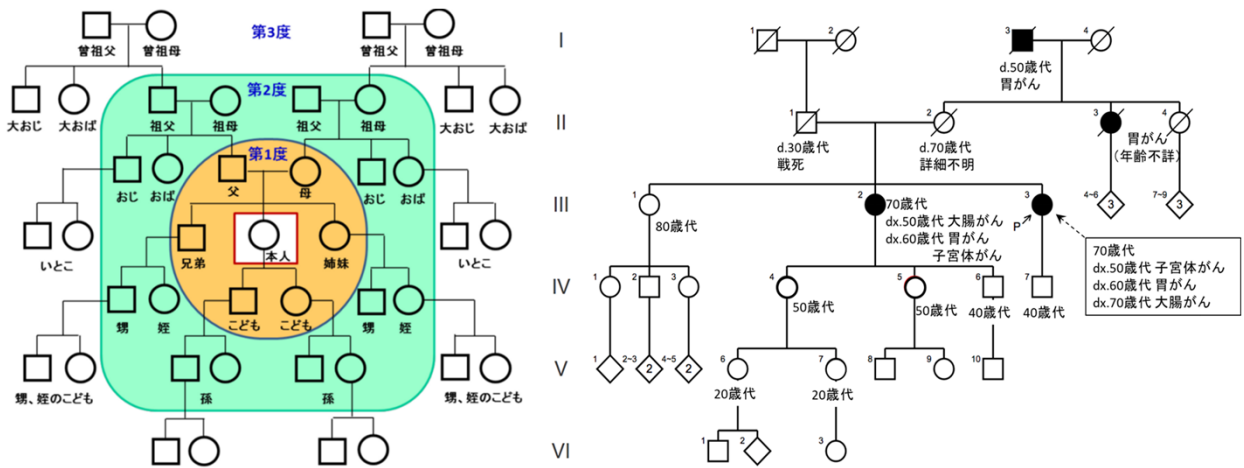
- 若年発症、同時/異時性の大腸癌、その他の悪性腫瘍
- 第3度近親者までの家族歴

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版）

7

# 近親者・家系図の例



特定非営利活動法人日本 HBOC コンソーシアム 広報委員会 編集 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)をご理解いただくために(ver.3) :

画像提供：NCCH 山田 真善 先生

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

8

8

## 主な遺伝性大腸がん

疾患名	頻度	原因遺伝子	大腸病変の組織型	ポリープ数
リンチ症候群	4%	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	腺腫、腺癌	数個
家族性大腸腺腫症	1%	<i>APC</i>	腺腫、腺癌	>100個
ムトワイエイチ関連ポリポーシス	1人/20,000-40,000	<i>MUTYH</i>	腺腫、腺癌、過形成 or 鋸歯状	10-100個
ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス	不明	<i>POLE, POLD1</i>	腺腫、腺癌	0-100個
ポイツ・ジェガース症候群	1人/25,000-280,000	<i>STK11</i>	過誤腫>>腺腫	10-100個
若年性ポリポーシス症候群	1人/16,000-100,000	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	過誤腫	0-100個
カウデン症候群	不明	<i>PTEN</i>	過誤腫>>腺腫	10-100個
リフラウメニ症候群	不明	<i>TP53</i>	腺癌	数個
遺伝性乳癌卵巣癌症候群	不明	<i>BRCA2, CHEK2</i>	腺癌	数個

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版）

9

## 家族性大腸腺腫症（FAP）

### 原因遺伝子

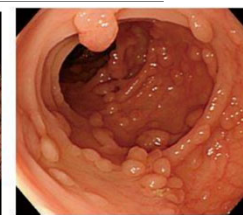
- **APC遺伝子**（染色体5q22.2）常染色体優性遺伝

### 臨床像

- 大腸に多数のポリープ（腺腫）が発生
- 放置するとほぼ100%に大腸癌が発生
  - 40代で50%、60歳代でほぼ100%
  - 定期的な大腸内視鏡検査が必要
- 大腸癌以外にも腫瘍性・非腫瘍性の随伴病変が発生
  - 10%:デスマイド腫瘍、6%:十二指腸癌、甲状腺癌、消化管腺腫:大腸以外の検査も必要



密生型



非密生型

### 標準治療

- 20歳代で予防的大腸全摘: 予後は圧倒的に改善

(遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版を改変)

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

10

10

## 随伴病変に対するサーベイランス

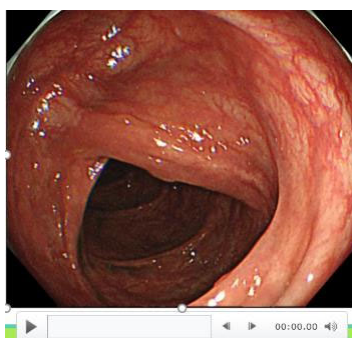
随伴病変	開始時期・方法
残存直腸腺腫	IPAA 術後は、年 1 回の大腸内視鏡検査と腺腫の摘除あるいは焼灼。 IRA 術後は、半年に 1 回（年齢と腺腫密度に応じる）。
十二指腸腺腫・癌 （乳頭部含む）	大腸切除時あるいは 20～25 歳時のどちらか早い時期に、ベースラインの上部消化管内視鏡検査を行う。以降、腺腫の重症度に応じて定期的に繰り返す。
胃腺腫・癌	年 1 回（または十二指腸の検査と同時）の上部消化管内視鏡検査
甲状腺癌（女性）	年 1 回の甲状腺の触診と超音波検査，10 歳代後半から開始。
腹腔内デスマイオイド腫瘍	年 1 回の腹部触診。大腸切除後，特にデスマイオイド腫瘍の家族歴を有する場合は 3 年毎に腹部および骨盤の CT または MRI 検査
脳腫瘍	年 1 回の診察。
空・回腸腺腫・癌	小腸の定期的な画像診断や小腸内視鏡検査は推奨されておらず，デスマイオイド腫瘍の画像検査（CT/MRI）の際に可及的に観察。

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版）

11

## FAPに対する内視鏡的ポリープ摘除の意義をみた臨床試験



- CQ：定期的な内視鏡検査で大腸ポリープを徹底的に摘除することで外科切除を避けることができるか？
- 対象：大腸に腺腫が100個以上あり **手術を希望しない患者さん**
- 主たる評価項目：大腸外科的手術の有無
- 現在登録中

画像提供：NCCH 山田 真善 先生

UMIN000018742

2022/3/12

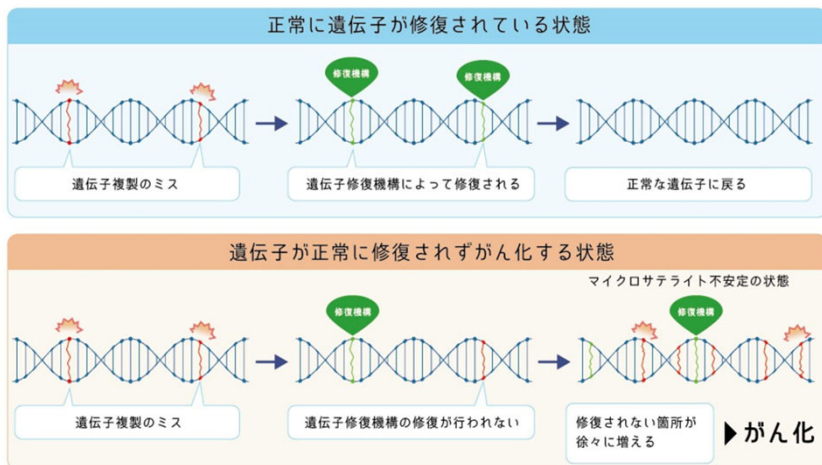
第4回JCOG患者・市民セミナー

12

12

## リンチ症候群 (Lynch Syndrome)

### ミスマッチ修復遺伝子の異常



- **ミスマッチ**：細胞が2つに分裂するとき持っているDNAと全く同じコピーを作成する必要があるが、稀にコピーミス（遺伝子の変異）を起こす。
- **ミスマッチ修復 (MMR) 機構**：コピーミスを修正する仕組み
- ミスマッチ修復を行う酵素に異常があると、コピーミスを修復できなくなり、細胞分裂を繰り返すごとに、コピーミスが蓄積され、がん化を引き起こす。

オンコロ がんと・ひとを・つなぐ

<https://oncolo.jp/news/170529k01>

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

13

13

## リンチ症候群 (Lynch Syndrome)

### 臨床像

- 一般の大腸癌に比べ**若年発症** (65歳 vs. 45歳)
- 多発性 (同時性/異時性)、右側結腸\*に多い、低分化腺癌  
\* 上行結腸/横行結腸
- **BRAFV600E**遺伝子：野生型
- 大腸癌以外のリンチ関連腫瘍の発症リスクが高い

### 頻度

- 全大腸癌の 0.7~3.7% 占めると推定されている。
- 推定人口有病率：578人に1人

(Fujita M. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022)

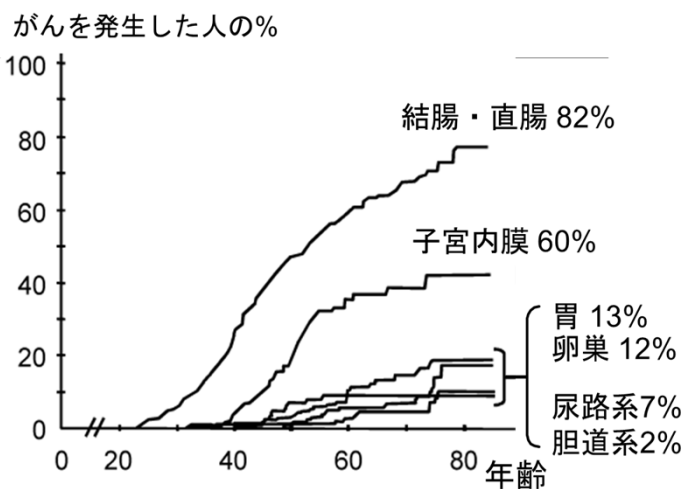
2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー (遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版を改変)

14

### 関連腫瘍の累積発生率（70歳まで）

種類	累積発生率
大腸癌	54~74%（男性） 30~52%（女性）
子宮内膜癌	28~60%
胃癌	5.8~13%
卵巣癌	6.1~13.5%
小腸癌	2.5~4.3%
胆道癌	1.4~2.0%
膵癌	0.4~3.7%
腎盂・尿管癌	3.2~8.4%
脳腫瘍	2.1~3.7%
皮脂腺腫瘍	不明



(Aarnio M et al. *Int J Cancer* 81:214, 1999)  
Based on ASCO slides, 2004

### 主な関連腫瘍に対する検査の目安

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	経膈超音波、子宮内膜組織診（または細胞診）、腫瘍マーカー（CA125）	30~35歳	1年	
胃・十二指腸	ピロリ菌感染	30~35歳		ピロリ菌感染があれば除菌
	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・十二指腸癌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	MSH2バリエント、または尿路上皮癌の家族歴がある場合に考慮



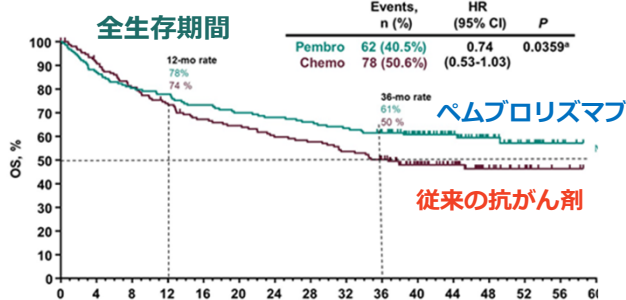
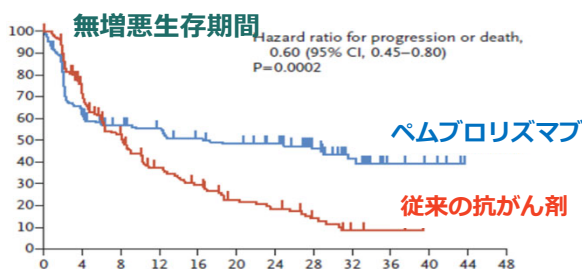
# MSI-H/dMMRを有する進行大腸癌

- 免疫チェックポイント阻害薬が標準治療薬の一つ

- 国際第III相試験
- 日本も参加

主な適格規準

- MSI-H/MMR
- 切除不能大腸癌
- PS0-1
- 化学療法歴なし



T Andre, et al. N Engl J Med.3;383(23):2207-2218, 2020. T Andre, et al. ASCO 2021 Virtual Meeting, #3500, 2021.

2022/3/12

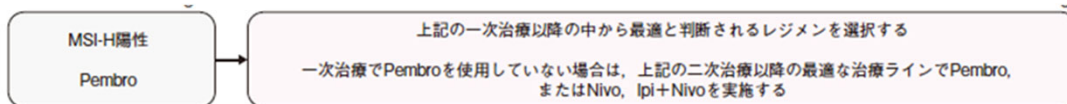
第4回JCOG患者・市民セミナー

17

17

## CQ 22 : 切除不能大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

- MSI-H/dMMRの切除不能大腸癌一次治療例に抗PD-1抗体薬療法を行うことを**強く推奨**する。  
(推奨度1・エビデンスレベルA)
- MSI-H/dMMRの切除不能大腸癌既治療例に、抗PD-1抗体薬療法、または抗PD-1抗体薬療法+抗CTLA-4抗体併用療法を行うことを**強く推奨**する。  
(推奨度1・エビデンスレベルA)



大腸癌治療ガイドライン 医師用 2022年版

18

18

## Take home message

---

- 大腸癌は日本で最もかかりやすいがん
- 大腸癌の約5%が遺伝性大腸癌
  - FAP：1%、大腸全摘が有効、内視鏡的治療も有望
  - リンチ症候群：4%、免疫チェックポイント阻害薬が著効
- **早期診断、タイムリーな介入、適切なサーベイランス検査**  
→ **生命予後を改善！！**

Acknowledgement: NCCH 内視鏡科/遺伝子診療部門 山田 真善 先生

2022/3/12

第4回JCOG患者・市民セミナー

19

19