

## 遺伝性大腸癌の診療と実際

## Treatment and practice of hereditary colorectal cancer

野上	仁 <sup>1)</sup>	田代	愛 <sup>1)</sup>	荒引	みちる <sup>1)</sup>	阿部	馨 <sup>1)</sup>
丸山	聡 <sup>1)</sup>	瀧井	康公 <sup>1)</sup>	鈴木	美保 <sup>2)</sup>	須田	一暁 <sup>2)</sup>
西野	幸治 <sup>3)</sup>	菊池	朗 <sup>3)</sup>	佐久間	智美 <sup>4)</sup>	三富	亜希 <sup>4)</sup>
小松	優 <sup>1)</sup>	青木	真 <sup>1)</sup>	酒井	剛 <sup>1)</sup>	三浦	宏平 <sup>1)</sup>
番場	竹生 <sup>1)</sup>	高野	可赴 <sup>1)</sup>	會澤	雅樹 <sup>1)</sup>	野村	達也 <sup>1)</sup>
			中川		悟 <sup>1)</sup>		

Hitoshi NOGAMI, Ai TASHIRO, Michiru ARABIKI, Kaoru ABE,  
Satoshi MARUYAMA, Yasumasa TAKII, Miho SUZUKI, Kazuaki SUDA,  
Koji NISHINO, Akira KIKUCHI, Tomomi SAKUMA, Aki MITOMI,  
Masaru KOMATSU, Makoto AOKI, Takeshi SAKAI, Kohei MIURA, Takeo BAMBAA,  
Kabuto TAKANO, Masaki AIZAWA, Tatsuya NOMURA, Satoru NAKAGAWA

## 要 旨

遺伝性大腸癌とは、大腸癌の発症リスクが高く、原因遺伝子が同定されている疾患群を指す。原因遺伝子によって表現型（大腸ポリープの有無とその密度、組織型、大腸癌発症リスク、関連する大腸外病変）が異なる。ポリポーシスを示す代表的な疾患には家族性大腸腺腫症があり、ポリープ数が少ない代表的な疾患にはリンチ症候群がある。

家族性大腸腺腫症（Familial adenomatous polyposis: FAP）はAPC遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを原因とし、大腸腺腫の多発を主徴とする常染色体顕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。治療は予防的大腸全摘・回腸囊肛門吻合術が推奨されている。大腸癌以外にも、消化管やその他の臓器に様々な腫瘍性及び非腫瘍性病変が出現するため、随伴病変を考慮したサーベイランスや治療が必要となる。

リンチ症候群（Lynch syndrome: LS）は、DNAミスマッチ修復（mismatch repair: MMR）遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを主な原因とする常染色体顕性遺伝性疾患である。患者および血縁者に大腸癌、子宮内膜癌をはじめ、様々な悪性腫瘍が発生するため、サーベイランスや治療が必要となる。散発性大腸癌と比較して、若年発症、多発性（同時性、異時性）、低分化腺癌・粘液癌・髄様癌が多いなどの特徴を持つ。生涯にわたり大腸癌が発生しない場合もあるため、予防的大腸切除は推奨されない。

## はじめに

大腸癌患者の約30%は家族集積性があるか遺伝的素因がある<sup>1,2)</sup>。そのうち、大腸癌の発症リスクが

高い原因遺伝子が同定されている疾患群は遺伝性大腸癌と定義されており、その頻度は約5%である<sup>3)</sup>。遺伝性素因があるにも関わらず家族集積性を伴わない例には、常染色体潜性遺伝性疾患の場合や、

1) 新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科  
2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 家族性遺伝性腫瘍学講座  
3) 新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科  
4) 新潟県立がんセンター新潟病院 がんゲノム医療センター

**Key words** : 遺伝性大腸癌, 家族性大腸腺腫症 (FAP), リンチ症候群 (LS), 遺伝カウンセリング, サーベイランス

常染色体顕性遺伝性疾患の場合でも体細胞モザイクや新生発端者 (*de novo*症例) の場合がある。また、大腸癌患者を対象とした生殖細胞系列についてのマルチ遺伝子パネル検査 (multi-gene panel testing: MGPT) によれば、遺伝性大腸癌以外にも遺伝性乳癌卵巣癌の原因遺伝子である *BRCA1*, *BRCA2* がそれぞれ 1%, *PALB2*, *BRIP1*, *NBN*, *RAD51D* などが合わせて約 3% に検出されており、これら大腸癌発症への関与が不明なものを含めると全大腸癌の約 10% は遺伝性腫瘍であると見積もられる<sup>4,5)</sup>。

遺伝性大腸癌における大腸癌の発症リスクは、疾患の種類、原因遺伝子の種類やバリエーションによって異なるが、その他の遺伝性悪性腫瘍症候群と同様に、若年発症、同時性・異時性多発癌を特徴とし、後天的な要因 (生活習慣、環境因子、加齢など) により遺伝子の変化が蓄積して発生するとされる散発性大腸癌とは対応が異なる<sup>3)</sup>。また、遺伝性大腸癌では大腸癌以外にも発症リスクの高い病変があり、それらは随伴病変や関連腫瘍 (病変) と呼ばれる。家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) では胃底腺ポリポーシスや十二指腸腺腫、リンチ症候群 (Lynch syndrome: LS) では婦人科腫瘍や泌尿器科腫瘍が代表的な関連病変であり、臓器特異的に発生する。また、遺伝性大腸癌では大腸癌未発症のまま関連病変が発生することもあり、LS のおよそ 35% の女性においては子宮内膜癌が初発癌である<sup>6)</sup>。遺伝性大腸癌の診療にあたり、消化器科のみならず、診療科横断的な連携が重要である。

遺伝性大腸癌はポリポーシスの有無により大別できる<sup>3)</sup>。下部消化管内視鏡検査で複数のポリープを認めた場合、組織学的検査を行い、ポリポーシスを分類する。腺腫性ポリープを 10 個以上認める場合は腺腫性ポリポーシスを、2 個以上の過誤腫を認める場合は過誤腫性ポリポーシスを、S 状結腸より口側の結腸に 5 個以上の鋸歯状ポリープを認める場合は鋸歯状ポリポーシスを疑う<sup>3)</sup>。

遺伝性大腸癌は遺伝学的検査により確定診断を行う。同じ表現型でも鑑別すべき疾患や原因遺伝子の候補は複数存在するため、表現型のみで診断できる疾患は限られている。遺伝学的検査を行うことで、発症者および血縁者に遺伝形式、悪性腫瘍の発症割合 (浸透率)、随伴病変の情報を提供することができ、適切なサーベイランスにつながる。

遺伝学的検査・診断に際して、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを実施する。遺伝カウンセリングは、情報提供だけではなく、患者・被験者等の自律的選択が可能となるような心理社会的支援が重要であることから、当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟したものが協力し、チーム医療として実施することが望ましい。

標準治療がない固形がんや標準治療が終了となった固形がん (終了が見込まれるものを含む) 患者を対象として、推奨治療探索目的にがんゲノムプロファイリング検査 (CGP 検査) が 2019 年に保険承認され、当院でも実施している。腫瘍組織のみの CGP 検査で生殖細胞系列由来の可能性のある病的バリエーションが認められた場合、確認検査として遺伝学的検査を行うことが推奨されるため、適切な時期に遺伝カウンセリングを行い、確定診断を得ることの利益と不利益を説明する。

本稿では、遺伝性大腸癌の代表的な疾患である、FAP と LS について概説する。また、当院で行なっている LS に対するサーベイランスについて紹介する。

## I. 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP)

### 1. FAP とは

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) は大腸腺腫性ポリポーシスを主徴とする第 5 番染色体上の *APC* 遺伝子 (5q22.2) の生殖細胞系列病的バリエーションを原因とする常染色体顕性遺伝性疾患であり、親から子へ 50% の確率で遺伝する<sup>3)</sup>。FAP の患者では大腸癌の罹患リスクが非常に高く、大腸癌に対する適切な治療介入が重要である。また、大腸以外に腫瘍性および非腫瘍性随伴病変が発生するため、随伴病変を考慮したサーベイランスや治療が必要となる<sup>3)</sup>。

FAP の病型として、古典型と attenuated 型がある。古典型は 10 歳代から多発する (数百から数千の) 大腸腺腫性ポリープを特徴とし、平均 16 歳 (範囲 7 ~ 36 歳) から発症し始める<sup>7)</sup>。古典型 FAP の場合、95% が 35 歳までにポリープを形成し、大腸切除などの介入を行わなければ大腸癌は避けられない。大腸癌の発生は 10 歳代での報告もあるが、40 歳代でほぼ 50%、放置すれば 60 歳頃までにほぼ 100% に達する<sup>8)</sup>。古典型 FAP は腺腫密度により、密生型 FAP、非密生型 FAP に分類されることがある。腺腫数が 1000 個を超える場合に密生型 FAP (severe/profuse/dense FAP)、100 個以上 1000 個未満の場合、非密生型 FAP (sparse FAP) と分類する (図 1)。大腸の部位によって腺腫密度が異なることもしばしばあり、密生型と非密生型を区別する臨床的意義は低い。腺腫数が 10 個以上 100 個未満で、生殖細胞系列に *APC* 病的バリエーションを認めた場合、attenuated 型 FAP (attenuated FAP: AFAP) に分類される<sup>9)</sup>。AFAP は古典型 FAP と比べて大腸ポリープ数が少なく (平均 30 個)、近位大腸に多く、診断年齢が高く (平均 50 ~ 55 歳)、大腸癌発症リスクは低い (70%)<sup>9)</sup>。病型によって腺腫発生の年齢や癌化の年齢に違いがあり、本邦の多施設共同研究では、密生型で 41 歳、非密生型で 48 歳、

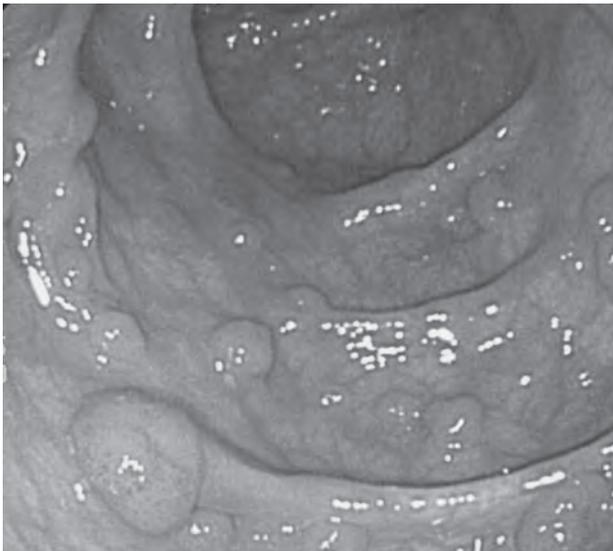


図 1 : 非密生型FAP 大腸内視鏡画像

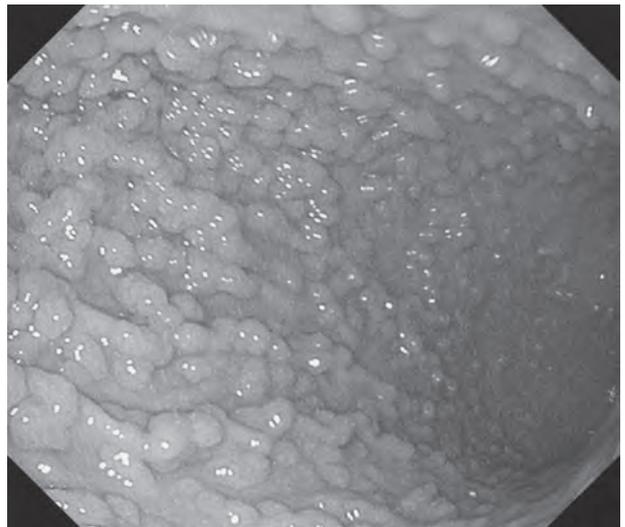


図 2 : 胃底腺ポリポース

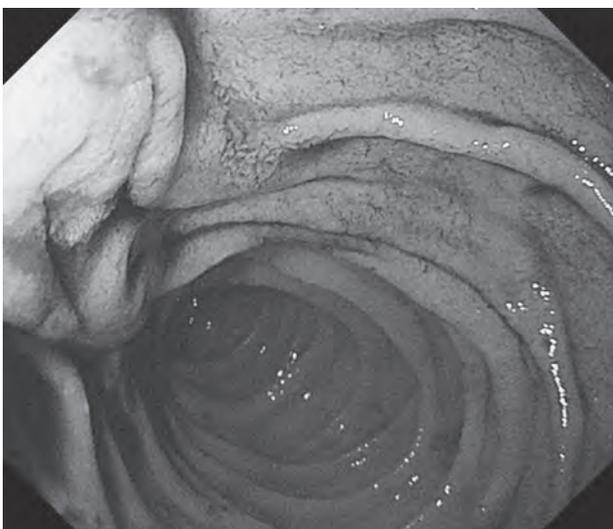


図 3 : 十二指腸乳頭部腺腫

attenuated型で59歳になると半数に大腸癌の発生が見られた<sup>10)</sup>。

FAPの大腸外随伴病変は多彩であり, 胃や十二指腸のポリープ (図 2), 十二指腸乳頭部腺腫 (図 3), 骨腫, 歯の異常, 網膜色素上皮先天性肥大 (congen

ital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: CHRPE), 良性の皮膚病変, デスモイド腫瘍, 副腎腫瘍, その他の関連腫瘍がある<sup>3)</sup> (表 1)。大腸外随伴病変のうち, デスモイド腫瘍, 十二指腸癌は大腸癌以外の主な死因である<sup>7)</sup> (表 2)。

## 2. 診断 (図 4)

FAPは以下のSTEPにしたがって診断する<sup>3)</sup>。

STEP1: 臨床情報によるリスク評価

遺伝性大腸癌の手掛かりとして, 若年発症, 大腸外随伴病変, 身体的特徴, 家族歴について確認する。下部消化管内視鏡検査において10個以上のポリープを認めた場合にはSTEP2へと進む。

STEP2: 病理組織学および分子病理学的評価

ポリープの病理組織学的評価により腺腫性ポリープであることが確認できた場合にはSTEP3へと進む。

STEP3: 遺伝学的検査

APC遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションを認めた場合にはFAPと診断する。

## 3. 治療

### 1) 内視鏡的治療

FAPの半数は40歳までに発癌すると報告されてい

表 1 : FAPに随伴する主な腫瘍性病変

胃底腺ポリポース*	頭蓋骨腫, 顎潜在骨腫, 過剰歯, 埋没歯
胃腺腫*	類上皮腫
十二指腸腺腫*	甲状腺癌
十二指腸乳頭部腺腫*	先天性網膜色素上皮肥大
空・回腸腺腫*	肝芽腫
デスモイド腫瘍	副腎腫瘍
	脳腫瘍 (Turcot症候群2型)

\*: 癌化の可能性あり

表2：FAP患者の死因とその割合

死因	～1980 (n=268)	1981～1990 (n=166)	1991～2003 (n=71)
大腸癌	80.2%	77.7%	60.6%
デスマイド腫瘍	3.0%	4.8%	9.9%
胃癌	3.0%	2.4%	2.8%
十二指腸/乳頭部癌	1.8%	2.4%	5.6%
膵癌	0%	0%	1.4%
小腸癌	1.2%	1.2%	1.4%
肺癌	0.9%	2.4%	5.6%
肝癌	0.7%	0.6%	1.4%
子宮癌	0.5%	0.6%	1.4%
食道癌	0.2%	0%	1.4%
胆嚢癌	0.2%	0.6%	0%
肉腫	0.2%	0%	0%
卵巣癌	0.2%	0%	0%
甲状腺癌	0%	0%	1.4%

文献7)を改変

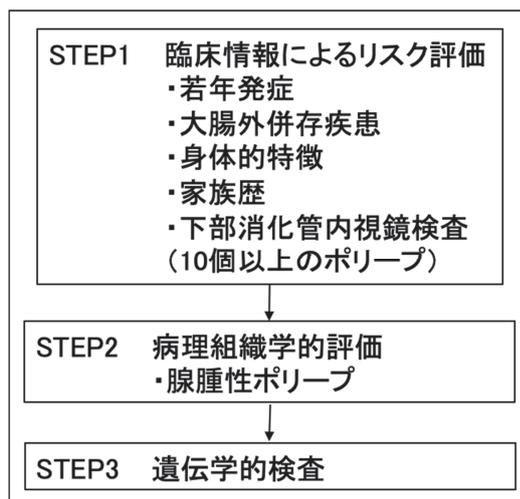


図4：FAP診断STEP

る<sup>8)</sup>。密生型FAPは10歳未満でも大腸癌を発生する可能性が指摘されている<sup>11)</sup>。FAPの死因第1位は大腸癌であり<sup>7)</sup>、大腸癌による癌死を回避できる確実な治療法は大腸癌発生前に大腸切除を行う予防的大腸切除であることは論を待たない<sup>12)</sup>。

一方、非密生型FAPでは10歳代での大腸癌罹患率は0.2%と密生型と比較して著しく低い<sup>12)</sup>。また、AFAPでは、古典的FAPと比較して大腸癌の発生前年齢は高く、発症リスクは低い<sup>8)</sup>。予防的大腸切除による合併症として、頻回の排便、便失禁、脱水、腸閉塞、不妊、デスマイド腫瘍の発生などが指摘されており、長年にわたり苦しむ患者も多く、予防的大腸切除の回避、延期を望む若年患者が増えているとの報告もある<sup>13)</sup>。

近年の大腸内視鏡治療手技の進歩により、安全に多数の大腸ポリープを摘除できるようになったため、非密生型で手術拒否された症例について、多数の大腸ポリープを内視鏡的に摘除しつつ経過観察を行う研究が本邦で行われた<sup>13)</sup>。この報告では、内視鏡的治療における穿孔や重篤な出血は認められず、経過観察中に進行癌の発生も認められなかった。この研究は単施設で行われたものであり、その後、安全性と有効性を検証することを目的とした探索的臨床第I・II相試験(J-FAPP Study III)が多施設共同前向き研究として実施された<sup>14)</sup>。100個以上の腺腫を有するFAP患者を対象とし、10mm以上の全腺腫の摘除が確認された後、5mm以上の腺腫を摘除、可能であればそれ以下の腺腫も摘除した。5年間の介入期間における大腸切除の有無をエンドポイントとし、登録時大腸未切除群の90.4%、大腸切除群の83.9%が治療介入を完遂した<sup>14)</sup>。

上記の臨床試験の結果を受け、2022年4月からの診療報酬改定において、FAP患者に対する積極的大腸ポリープ切除術に対して、年に1回5000点の加算が認められた。

## 2) 外科治療

大腸癌による癌死を回避できる可能性が高い治療法は大腸癌発生前に大腸切除を行う予防的大腸切除である。術式は①大腸全摘・回腸人工肛門造設術(TPC: Total proctocolectomy)②大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術(IPAA: Ileal pouch-anal anastomosis)③結腸全摘・回腸直腸吻合術(IRA: Ileo-rectal anastomosis)がある。

予防的大腸切除の時期については、密生型FAPは10歳未満でも大腸癌を発生する可能性が指摘されて

表3：FAPに対する大腸切除後の残存直腸と主な随伴病変に対するサーベイランス

随伴病変	検査方法	検査開始年齢	検査間隔	コメント
残存直腸腺腫 (IPAA後)	大腸内視鏡検査 (腺腫の摘除・焼灼)	手術後	1年	-
		手術後	6ヶ月	-
(IRA後)				
十二指腸腺腫・癌 (乳頭部含む)	上部消化管内視鏡検査	大腸切除時あるいは20 ~25歳時 (どちらか早い時期)	腺腫の重症度 に応じて	-
胃腺腫・癌	上部消化管内視鏡検査	十二指腸に準じる	十二指腸の検査 と同時	-
甲状腺癌(女性)	超音波検査	10歳代後半	1年	-
腹腔内デスマイド腫瘍	腹部触診	-	1年	-
	CT/MRI		1~3年	デスマイド腫瘍の家族 歴を有する場合
脳腫瘍	診察	-	1年	-
空・回腸腺腫・癌	CT/MRI	-	デスマイド腫瘍 に準じる	小腸の定期的な画像診断 や小腸内視鏡検査は 推奨されていない

文献21)を参考に作成

いる<sup>11)</sup>ことから、古典型(密生型・非密生型)FAPでは10歳代後期から、多くは20歳代に手術を受けることが推奨されている<sup>15, 16)</sup>。APC遺伝子の病的バリエーションに関する本邦の解析では、古典型FAPのgenotype群では49歳を超えると急激にStage II以上の大腸癌の発生リスクが高まることが報告された<sup>17)</sup>。予防的大腸切除の施行時期を検討するためにも、遺伝学的検査による病的バリエーションの同定は重要である。

#### 4. サーベイランス

##### 1) 大腸癌発生前のサーベイランス

非密生型FAPでは10歳未満では大腸癌の発生を認めず、10歳代での大腸癌罹患率は0.2%と低い<sup>12)</sup>ことから、FAPに対する下部消化管サーベイランスについて、古典型FAPでは10歳を過ぎた頃から1~2年間隔で行うことが推奨されている<sup>18)</sup>。しかし、密生型FAPでは10歳未満でも大腸癌が発生することがあるため<sup>11)</sup>、注意を要する。AFAPでは、古典型FAPと比較して大腸癌の発生年齢は高く、発症リスクは低い<sup>8)</sup>ため、10歳代後半(18~20歳)より下部消化管サーベイランスを開始する<sup>18)</sup>。

##### 2) 大腸術後のサーベイランス(表3)

回腸直腸吻合術(IRA)後の長期観察では24~43%に残存直腸で癌が発生すると報告されている<sup>19, 20)</sup>ことから、IRA後には残存直腸の癌発生に対する大腸内視鏡検査による長期のサーベイランスが必要である。回腸囊肛門吻合(IPAA)後でも直腸粘膜が残存する可能性があり、残存直腸粘膜に対する長期間のサーベイランスが必要である。海外のガイドラインではIPAA後は年1回の大腸内視鏡検査を、IRA後は6ヶ月に1回の大腸内視鏡検査を推奨している<sup>21)</sup>。

##### 3) 随伴病変のサーベイランス(表3)

FAPは大腸以外に腫瘍性および非腫瘍性随伴病変が発生するため(表1)、随伴病変を考慮したサーベイランスや治療が必要となる。癌化の可能性がある、サーベイランスが有益と判断される胃底腺ポリープ、胃腺腫、十二指腸腺腫、十二指腸乳頭部腺腫に対するサーベイランスが推奨されている<sup>21)</sup>。FAPに合併するデスマイド腫瘍に関しては、癌化のリスクはないものの、発生率が10~15%と高く<sup>22)</sup>、腹腔内での発症率が71.8~80%と散発性のデスマイド腫瘍と比較して著しく多い<sup>22, 23)</sup>と報告されている。浸潤性に発育し、腹腔内に発生すると消化管通過障害、穿孔、膿瘍、あるいは尿管閉塞などの原因となり、しばしば治療に難渋するため、デスマイド腫瘍に関するサーベイランスを行うことが推奨されている<sup>21)</sup>。

## II. リンチ症候群(Lynch syndrome: LS)

### 1. リンチ症候群とは

DNAは複製を繰り返すたびに一定の頻度で複製エラー(replication error)を生じるが、それらを修復する機構の一つにミスマッチ修復機構(mismatch repair: MMR)がある。MMR遺伝子に病的バリエーションやエピジェネティックな変化が両アレルに起こると、ミスマッチ修復機能が欠損状態となる。この状態をmismatch repair-deficient(dMMR)と呼ぶ。マイクロサテライトと呼ばれるDNAの1~数塩基の繰り返し配列の部分で、MMR機能欠損状態によりマイクロサテライトの反復回数に異常が生じ、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability: MSI)を引き起こす。腫瘍抑制、DNA修復やアポトーシスなどに関与する遺伝子がMSIによりフレームシフトを起こすと癌化に繋がる。

リンチ症候群(Lynch syndrome: LS)は、MMR遺

伝子の生殖細胞系列バリエーションを主な原因とする常染色体顕性遺伝性疾患である。特徴的な病理組織学的所見を有する大腸癌と子宮内膜癌を主徴とする<sup>3)</sup>。散発性大腸癌と比較して、若年発症、多発性（同時性、異時性）で、粘液癌、髄様癌および低分化腺癌の頻度が高い<sup>24)</sup>。腫瘍内リンパ球浸潤、髄様増殖、粘液癌・印環細胞癌様分化、クローン様リンパ球反応などの組織学的特徴がある<sup>2)</sup>。欧米の報告では全大腸癌の2.4~3.7%と推定されるが<sup>25, 26)</sup>、本邦では0.7~1.01%と報告されている<sup>27, 28)</sup>。

リンチ症候群では大腸癌以外に、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、小腸癌、胆道癌、膵癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍、皮脂腺腫瘍など多彩な悪性腫瘍（関連腫瘍）が発生する<sup>29-31)</sup>（表4）。乳癌、膀胱癌、前立腺癌についてもリンチ症候群関連腫瘍の可能性が報告されている。患者・血縁者にさまざまな関連腫瘍が発生するため、サーベイランスや治療を必要とする。

原因遺伝子は第3番染色体上の*MLH1* (3p22.2)、第2番染色体上の*MSH2* (2p21-p16)、*MSH6* (2p16.3)、第7番染色体上の*PMS2* (7p22.1) である<sup>31)</sup>。MMR遺伝子以外では*MSH2*の上流に位置する*EPCAM* (2p21) の3'側の欠失により*MSH2*蛋白質の発現が抑制され、リンチ症候群の原因となることがある<sup>34)</sup>。

2. 診断

粘膜内癌を除く大腸癌患者を診察する場合に、リンチ症候群は以下のSTEPにしたがって診断する<sup>3)</sup>（図5）。

STEP1: 以下のカテゴリーを確認する

- ・Amsterdam基準IIあるいは改訂Bethesdaガイドラインを満たす場合、MSI検査（マイクロサテライト不安定性検査）あるいはMMR蛋白質の免疫組織化学（immunohistochemistry, IHC）検査を行う。
- ・ユニバーサルスクリーニング検査（全ての大腸癌や子宮内膜癌に対してMSI検査あるいはMMR蛋白質

表4：リンチ症候群関連腫瘍の原因遺伝子別累積発生率

種類	累積発生率				米国の一般集団
	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i> & <i>EPCAM</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	
大腸癌	46-61%	33-52%	10-44%	8.7-20%	4.1%
子宮内膜癌	34-54%	21-57%	16-49%	13-26%	3.1%
卵巣癌	4-20%	8-38%	≤1-13%	1.3-3%	1.1%
腎盂尿管癌	0.2-5%	2.2-28%	0.7-5.5%	≤1-3.7%	-
膀胱癌	2-7%	4.4-12.8%	1-8.2%	≤1-2.4%	2.3%
胃癌	5-27%	0.2-27%	≤1-7.9%	-	0.8%
小腸癌	0.4-11%	1.1-1.1%	≤1-4%	0.1-0.3%	0.3%
膵癌	6.2%	0.5-1.6%	1.4-1.6%	≤1-1.6%	1.7%
胆管癌	1.9-13%	0.02-1.7%	0.2-≤1%	0.2-≤1%	-
脳腫瘍	0.7-1.7%	2.5-7.7%	0.8-1.8%	0.6-≤1%	0.5%

文献21)を参考に作成

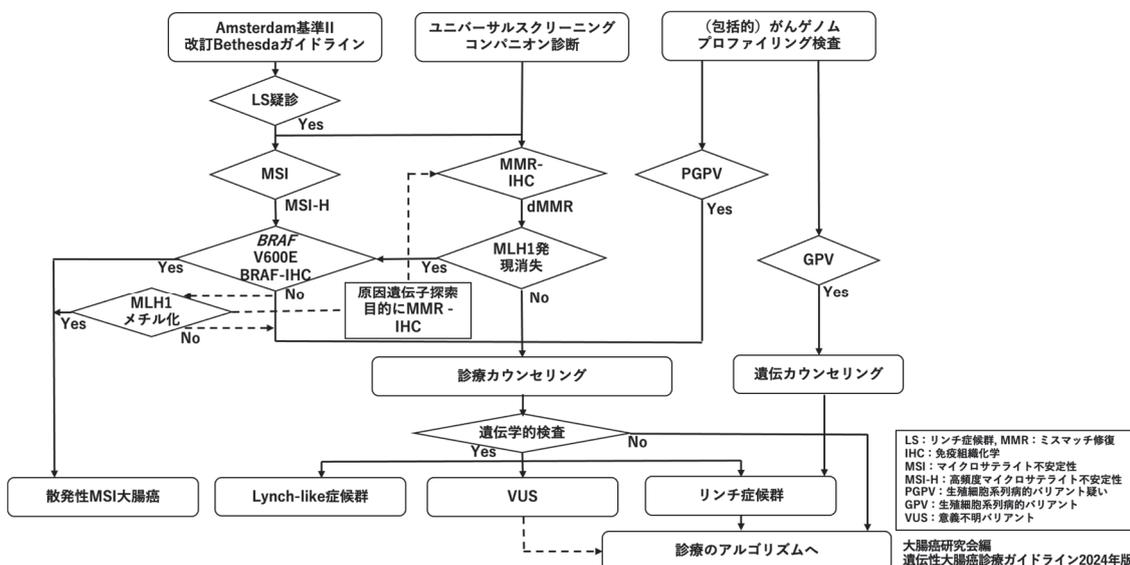


図5：リンチ症候群の診断手順

LS：リンチ症候群、MMR：ミスマッチ修復  
IHC：免疫組織化学  
MSI：マイクロサテライト不安定性  
MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性  
PGPV：生殖細胞系列病的バリエーション  
GPV：生殖細胞系列病的バリエーション  
VUS：意義不明バリエーション  
大腸癌研究会編  
遺伝性大腸癌診療ガイドライン2024年版

白質のIHC (MMR-IHC) 検査) を行う。

・大腸癌の治療薬選択補助を目的として、MSI検査あるいはMMR-IHC検査を行う。

・腫瘍細胞由来のDNAに対して行った包括的がんゲノムプロファイリング検査 (CGP検査) で生殖細胞系列病的バリエーションが疑われる場合は遺伝カウンセリングに進む。

STEP2: MSI-HighまたはMMR蛋白質の消失を確認する。

・MSI検査は癌のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて行われる。標本から抽出したDNAから5種類の1塩基繰り返しマーカーを用いて腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性を判定する。マイクロサテライトの長さが変化している場合をMSIと判定し、2つ以上のマーカーがMSIを示す場合をMSI-High (high-frequency MSI)、1つのマーカーがMSIを示す場合をMSI-Low (low-frequency MSI)、いずれのマーカーもMSIを示さない場合をMSS (microsatellite stable) と判定する。MSI-Highを示す腫瘍の大半がMMR異常を示し、MSI-Low、MSSの場合はMMR異常がほぼ見られないため、MSI-Highは陽性として、MSI-Low、MSSは陰性として報告される。

・散発性のMSI-High大腸癌の多くは*MLH1*遺伝子のプロモーター領域の後天的な異常メチル化を有するとされる。MSI-Highを示す大腸癌の35~43%が*BRAFV600E*バリエーションを認めるが<sup>35, 36)</sup>、リンチ症候群と考えられる大腸癌における*BRAFV600E*バリエーションの頻度は1.4%、散発性と考えられる*MLH1*蛋白質発現消失のある大腸癌では63.5%であった<sup>36)</sup>。このように、*BRAFV600E*バリエーションが認められればリンチ症候群を高確率に除外することが可能と考えられる。したがって、MSI-Highを示す症例や、IHC検査で*MLH1*蛋白質と*PMS2*蛋白質の両方が発現消失を示す症例では、腫瘍組織が*BRAFV600E*バリエーション陽性であれば、散発性腫瘍の可能性が高いと考えられ<sup>37)</sup>、遺伝学的検査に進まなくても良い。

STEP3: MMR遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションを同定する。

・腫瘍組織と非腫瘍組織の両方を用いたCGP検査で生殖細胞系列病的バリエーションが同定された場合でかつ、生殖細胞系列所見の開示希望がある場合は、遺伝カウンセリングとともに結果を開示する。

### 3. 治療

#### 1) 大腸癌に対する手術

リンチ症候群の大腸癌に対する術式 (大腸切除範囲) として、散発性大腸癌と同等の切除範囲と、拡大手術 (結腸全摘術、大腸全摘術) の選択肢がある。術前にリンチ症候群と確定診断されている例は稀であり、多くの症例で散発性大腸癌と同等の切除範囲

が選択されている。術前にリンチ症候群の確定診断が得られている場合であっても、術式を検討する上で大腸癌の初発部位、原因遺伝子、家系内での大腸癌罹患率とその年齢など、リスク因子の検討が重要であるが、現時点でリスク層別化は困難である。また、リンチ症候群の大腸癌の生涯発症リスクは男性で54~74%、女性で30~52%であり、大腸癌を発症しないバリエーション保持者が少なからず存在する (浸透率は100%ではない) ことから<sup>38, 39)</sup>、家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) のように一律に予防的大腸切除を勧めることはできない。至適サーベイランスを遵守し、腺腫を含む腫瘍の内視鏡的摘除を行えば、散発性大腸癌と同等の切除範囲でも良好な予後が報告されている<sup>40, 41)</sup>。

#### 2) 大腸癌根治切除後の術後補助化学療法

リンチ症候群の大腸癌に対する補助化学療法を考慮する場合、リンチ症候群のみを対象とした術後補助化学療法に関するランダム化比較試験は存在しないため、Stage II/IIIの結腸癌を対象とした臨床試験のサブグループ解析を参考にすることが多い。すなわち、散発性MSI-High大腸癌を含むMSI-High大腸癌が対象となるが、Stage II/III結腸癌を対象に術後5-FU単独療法と手術単独を比較したところ、MSS/MSI-L症例では術後補助化学療法群の全生存期間における有意な上乗せ効果を認めたものの、MSI-High症例では上乗せ効果を認めず、むしろ手術単独群の方が全生存期間で有意に優れていた<sup>42, 43)</sup>。一方、リンチ症候群が疑われる50歳未満のMSI-High結腸癌においては有効性があるとする報告もあり<sup>44)</sup>、散発性MSI-High大腸癌とリンチ症候群の大腸癌を別に考える必要性も示唆されている。

オキサリプラチンの上乗せ効果を検討した第III相試験であるNSABP-07試験<sup>45)</sup>、MOSAIC試験<sup>46)</sup>において、MSI-High、MSS結腸癌のいずれにおいても有効性が認められた。また、ACCENTデータベースの解析では、Stage IIIの結腸癌に対し、MSIの状態に関わらず、フッ化ピリミジン単独群よりもオキサリプラチン併用療法の方がPFSもOSも良好であることが示された<sup>47)</sup>。

以上から、リンチ症候群のStage III大腸癌に対する術後補助化学療法に関してはMSIの状態のみで適応を判断することは推奨されない。腫瘍因子だけでなく、治療因子、患者因子を考慮して治療方針を決定する必要がある。

#### 3) 切除不能進行・再発大腸癌に対する薬物療法

近年、MSI-Highの進行・再発大腸癌に特異的な薬物療法が開発され、高い有効性が示されている。MSI-High/dMMR大腸癌、MSI-High/dMMRの大腸癌以外の固形癌、MSS大腸癌を対象とし、三次治療以降におけるペンプロリズマブの有効性を解析した

第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-016) では、奏功割合はそれぞれ40%, 71%, 0%であった。無増悪生存期間中央値はそれぞれ未達, 5.0ヶ月, 2.2ヶ月であり, MSI-High/dMMR固形癌に対する抗PD-1抗体の有効性が示された<sup>48)</sup>。三次治療以降のMSI-High/dMMR大腸癌, 既治療の非大腸癌を対象とした第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-164) でも有効性が示され<sup>49)</sup>, MSI-High/dMMR固形癌に対する二次治療以降でのペンブロリズマブが臓器横断的に保険適用となった。

別の抗PD-1抗体薬であるニボルマブについても, 既治療の切除不能進行再発MSI-High/dMMR大腸癌を対象に有効性, 安全性を検討した第Ⅱ相試験 (Checkmate142試験) において, ニボルマブ単独療法群で奏功割合31.1%, 無増悪生存期間中央値14.3ヶ月と有効性が示されている<sup>50)</sup>。さらに, ニボルマブ+イピリムマブ併用療法群では, 奏功割合は55%, 12ヶ月無増悪生存率, 全生存率はそれぞれ71%, 85%と, ニボルマブ単剤と比較して良好な結果であった<sup>50)</sup>。本試験の結果を受け, 「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する結腸・直腸癌」に対してニボルマブ単独療法, およびニボルマブ+イピリムマブ併用療法が保険適用となっている。

抗PD-1抗体薬については, 一次治療での有効性も検証されている。MSI-High/dMMR大腸癌を対象とし, 一次治療におけるペンブロリズマブ療法と化学療法の有効性・安全性を比較した第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-177) においては, 無増悪生存期間中央値はペンブロリズマブ群16.5ヶ月, 化学療法群8.2ヶ月とペンブロリズマブ群で有意に延長していた<sup>51)</sup>。この結果から2021年9月より「治癒切除不能な進行・再発のマイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌」に対して一次治療からペンブロリズマブが保険適用となっている。また, 治癒切除不能な進行・再発MSI-High/dMMR結腸・直腸癌を対象に, ニボルマブ+イピリムマブ併用療法をニボルマブ単独療法または医師選択化学療法を比較検討した国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験 (CheckMate 8HW) において, すべての治療ラインにおいて, 無増悪生存期間中央値はニボルマブ+イピリムマブ併用療法群で未到達, ニボルマブ群で39.3ヶ月と併用療法群で有意に延長していた<sup>52)</sup>。また, 一次治療において, 無増悪生存期間中央値はニボルマブ+イピリムマブ併用療法群は化学療法群と比較して有意に延長していた<sup>52)</sup>。以上の結果から, 2025年9月より「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌」に対して一次治療からニボルマブ+イピリムマブ併用療法が保険適用となっている。

#### 4) 関連腫瘍に対する治療

子宮内膜癌の累積発生率は子宮内膜癌28~62%<sup>27, 30, 37, 38)</sup>, 卵巣癌6.7~13%<sup>27, 30, 38)</sup>, 泌尿器癌8.4%<sup>29, 30)</sup>, 胃癌5.8~13%<sup>29, 30)</sup>と報告されている (表4)。Schmelerらは子宮全摘術を受けた61名の女性には子宮癌の発生を認めず, 子宮全摘術を受けていない210名の女性で子宮内膜癌が33%に発生したと報告している。また, 両側付属器摘出術を受けた47名の女性に卵巣癌の発生を認めず, 両側付属器摘出術を受けていない223名の女性で卵巣癌が5.5%に発生したと報告している<sup>53)</sup>。

Mollerらは婦人科癌に対するリスク低減手術を行わずにサーベイランスを行ったコホート研究を報告している。1057名のリンチ症候群女性のうち, サーベイランス中に72名が子宮内膜癌を発症したが, 10年生存率は98%であった。また, 19名が卵巣癌を発症したが, 10年生存率は88%であり, 比較的予後は良好であったとしている<sup>54)</sup>。リスク低減手術により婦人科癌の発症リスクを低下させる効果は認められているものの, 生命予後の改善を示した研究は認められず, リンチ症候群患者に対するリスク低減手術は2025年11月の時点では保険未収載である。手術による合併症のリスクや卵巣欠落症状としての更年期症状, 骨代謝への影響が懸念されることから, リスク低減手術に関しては慎重な対応が求められる。

#### 4. サーベイランス (表5)

リンチ症候群では異時性大腸癌の発生リスクが高いことより, 生涯にわたるサーベイランスの継続が必要である。リンチ症候群においても散発性の大腸癌と同様に大腸腺腫が前癌病変と考えられるが, 通常の大腸腺腫より小さくても異型度が高く<sup>55)</sup>, 癌化までの期間が短い<sup>56)</sup>などの特徴が指摘されていた。大腸内視鏡検査時に通常の大腸腺腫と区別することは困難であるため, 腫瘍性病変の発見時には大きさに関わらず内視鏡的治療の対象とする<sup>55)</sup>。

大腸内視鏡検査の間隔については3年間隔の内視鏡サーベイランスにより大腸癌による死亡が65%抑制されることが報告されたが<sup>57)</sup>, 3年ごとの内視鏡検査の間に進行癌の発生 (interval cancer) が確認されたことから, 検査間隔を1年に短縮することも提唱された<sup>58)</sup>。しかし, 1~3年までの検査間隔を比較したところ, 大腸癌の発生率や病期に差を認めなかったとの欧州からの報告もあり, 至適な検査間隔についてのコンセンサスは得られていない<sup>59)</sup>。表3に示すように, 80歳までの大腸癌累積発症率を原因遺伝子別に検討すると, *MLH1*で46~61%, *MSH2*と*EPCAM*で33~52%, *MSH6*で10~44%, *PMS2*で8.7~20%と報告されており<sup>29, 31)</sup>, リンチ症候群では原因遺伝子ごとに大腸癌の発生率が異なることから, 原因遺伝子や大腸癌家族歴によるリスク層別化が試みられている (表5)。

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	コメント
大腸	大腸内視鏡	MLH1, MSH2: 20~25歳	1~2年	
		MSH6: 30~35歳		
		PMS2: 30~35歳	1~3年	
子宮	子宮内膜組織診 (または細胞診)	MLH1, MSH2, MSH6: 30~35歳	1~2年	
卵巣	経膈US, CA-125			担当医の判断で考慮
胃・十二指腸	HP感染	30~35歳	-	HP感染があれば除菌
	上部消化管内視鏡	30~35歳	1~3年	胃癌のリスクの高い集団, 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パリアント, または尿路城彼岸の家族歴がある場合に考慮
膵臓	EUSまたはMRI/MRCP	50歳	1年	膵癌の家族歴がある場合に考慮

文献60)を参考に作成

関連腫瘍に対するサーベイランスについては表5のような方法が、欧州の専門家グループより提唱されている<sup>60)</sup>。子宮内膜癌に対するサーベイランス法としては、子宮内膜組織診が感度と特異度が高く、主たるサーベイランス法となりうる<sup>21)</sup>。卵巣癌には有効なサーベイランス法は提唱されていないが、経膈超音波断層法と血清CA-125は考慮しても良い<sup>21)</sup>。

泌尿器癌に対するサーベイランスとして尿検査や尿細胞診に加え、生殖細胞系列にMSH2病的パリアントを有する患者では泌尿器癌発症リスクが2.2~28%と高いことから、超音波検査を行うことを提唱する報告もある<sup>61)</sup>。

本邦をはじめ、東アジアでは胃癌の累積発生リスクが高い<sup>6)</sup>。MLH1/MSH2の病的パリアント保持者で発症リスクが高いとされている<sup>62)</sup>。胃癌の家族歴を有するリンチ症候群と血縁者には、1~3年ごとの上部消化管内視鏡検査によるサーベイランスを行うことが推奨されている<sup>62)</sup>。

### Ⅲ. 当院における遺伝カウンセリングならびにサーベイランス

リンチ症候群は、MMR遺伝子の生殖細胞系列病的パリアントを原因とする遺伝性疾患であり、MMR機構の破綻により、患者および血縁者に大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌などを好発する疾患であることを背景に、当院では2018年よりリンチ症候群に対する遺伝カウンセリングならびにハイリスク検診を行なっている。ハイリスク検診は、遺伝カウンセリングを受けた後、遺伝学的検査で生殖細胞系列におけるリンチ症候群の原因遺伝子のパリアントが確認され、リンチ症候群の確定診断が得られた未発症の血縁者を対象に行なっている。大腸癌のハイリスク検診は、20~25歳から年1回の大腸内視鏡

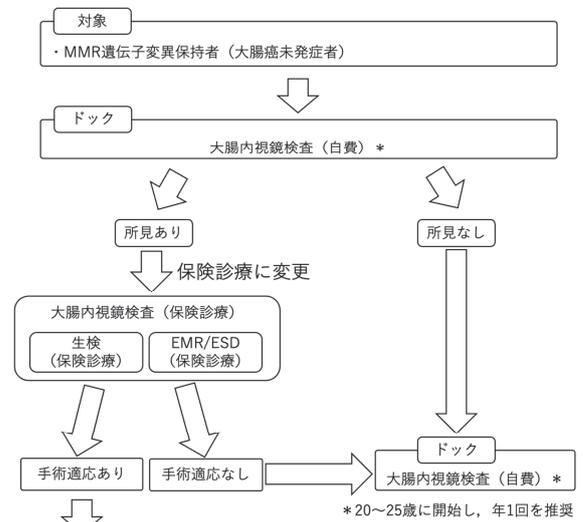


図6：大腸癌ハイリスク検診

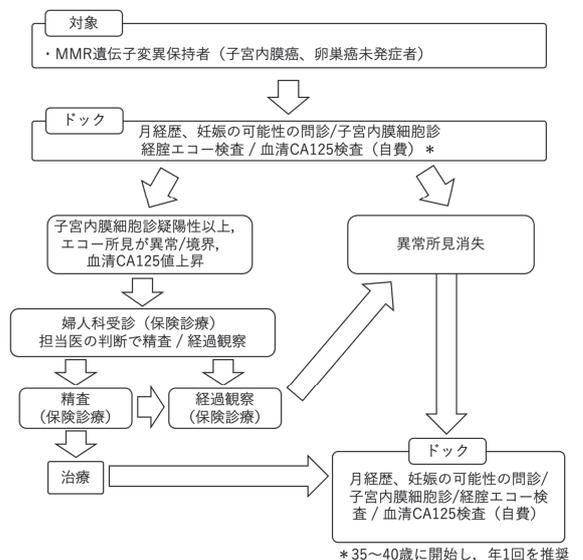


図7：子宮内膜癌・卵巣癌ハイリスク検診

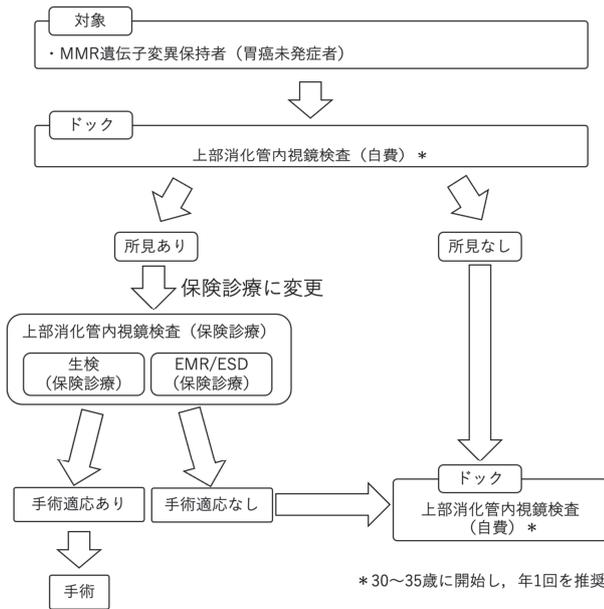


図8：胃癌ハイリスク検診

検査を推奨している (図6)。子宮内膜癌と卵巣癌のハイリスク検診は、35~40歳から年1回の子宮内膜組織診、経膈エコー検査、血清CA-125検査を推奨している (図7)。胃癌のハイリスク検診は、30~35歳から年1回の上部消化管内視鏡検査を推奨している (図8)。

IV. 症例提示

症例：38歳, 男性  
 主訴：腹痛, めまい  
 既往歴：

現病歴：202X年5月, 腹痛, めまいを訴え, 近医を受診した。大腸内視鏡検査で横行結腸に全周

性, 2型の腫瘍を指摘され, 病理組織学的検査にて Adenocarcinoma (por>>tub2) と診断された。MSI検査ではMSI-Highを認めた。当科紹介受診後, PET-CT検査にて原発巣近傍に腹膜播種結節を認めた。腹膜播種を認めたことから, 治癒切除不能大腸癌と診断された。MSI-Highの状態であることから, Pembrolizumabを一次治療として使用する方針となった。6月よりPembrolizumab療法を開始した。3サイクル施行後, CT検査にて原発巣の増大傾向を認めたため, 8月より二次治療としてFOLFOX+Bevacizumab療法を行った。腫瘍組織と正常組織 (血液) を用いた遺伝子パネル検査に提出したところ, 生殖細胞系列にMLH1 (c.1961C>T) のバリエントを検出し, リンチ症候群の確定診断を得た。10月, CTで原発巣, 腹膜播種巣の縮小を認めた。転移巣も含めて切除可能と判断された。11月, 根治切除を行なった。病理組織学的検査にて完全奏功 (pathological CR) を認めた。術後補助化学療法は行わずに経過観察中である。

遺伝カウンセリング：202Y年9月, 本人と姉に家系図 (図9), 遺伝子パネル検査結果を用いて遺伝カウンセリング施行した。姉は遺伝学的検査 (シングルサイト検査) を希望した。10月, 姉の遺伝学的検査でMLH1 (c.1961C>T) のバリエントを検出した。姉は癌未発症者であるため, 当院でのリンチ症候群ハイリスク検診 (図6-8) に則ってサーベイランスを行なっている。

V. おわりに

FAPは放置すれば100%に大腸癌を認め, 大腸以外の消化管にも高率に悪性腫瘍を合併する。リンチ症候群の大腸癌発生率は50~70%であり, 子宮・卵

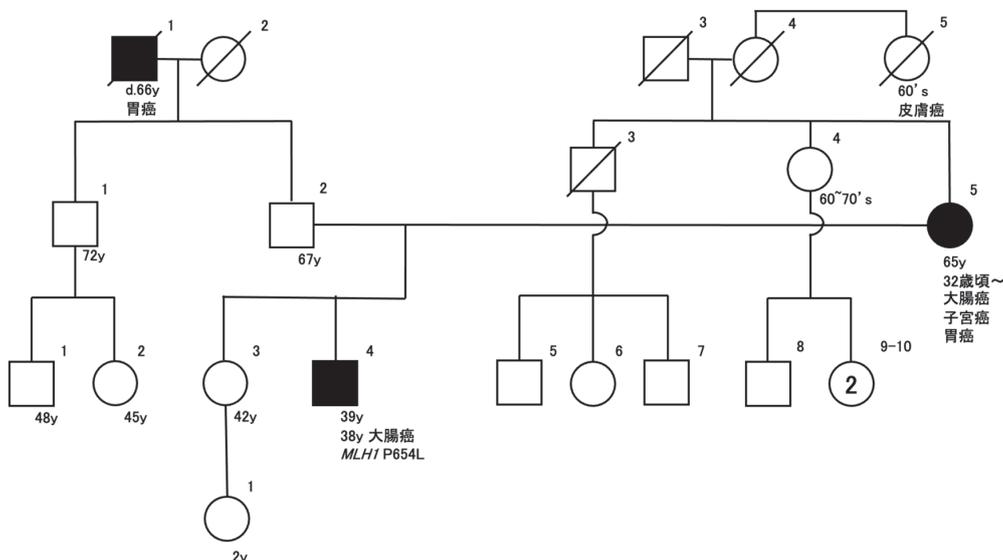


図9：家系図

巢や泌尿生殖器系, 消化管に高率に悪性腫瘍を発生する。両疾患とも常染色体顕性遺伝性疾患であり, 親から子へ50%の確率で遺伝する。患者や家族への遺伝カウンセリング及びサーベイランスが非常に重要である。

## 文献

- 1) Macaron C, Leach BH, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 111: 103-111. 2015.
- 2) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 352: 1851-1860. 2015.
- 3) 大腸癌研究会. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2024年版. 金原出版, 東京, 2024
- 4) Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 35: 1086-1095. 2017.
- 5) Uson PLS Jr, Riegert-Johnson D, Boardman L, et al. Germline Cancer Susceptibility Gene Testing in Unselected Patients With Colorectal Adenocarcinoma: A Multicenter Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 20: e508-e528. 2022.
- 6) Saita C, Yamaguchi T, Horiguchi SI, et al.: Tumor development in Japanese patients with Lynch syndrome. *PLoS One.* 13: e0195572. 2018.
- 7) Iwama T, Tamura K, Morita T, et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol.* 9: 308-316. 2004.
- 8) Bussey HJR, Morson BC. Familial Polyposis Coli. In: Lipkin M, Good RA (eds): *Gastrointestinal Tract Cancer.* Sloan-Kettering Institute Cancer Series. Springer, Boston, MA. 1978.
- 9) Knudsen AL, Bisgaard ML, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer.* 2: 43-55. 2003.
- 10) Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, et al. Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study. *Surg Today.* 47: 470-475. 2017.
- 11) Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al. Surgical management of intra-abdominal desmoid tumors. *Br J Surg.* 87: 608-613. 2000.
- 12) Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut.* 57: 704-713. 2008.
- 13) Ishikawa H, Mutoh M, Iwana T, et al. Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy.* 48: 51-55. 2016.
- 14) Ishikawa H, Yamada M, Sato Y, et al. Intensive endoscopic resection for downstaging of polyp burden in patients with familial adenomatous polyposis (J-FAPP Study III): a multicenter prospective international study. *Endoscopy.* 55: 344-352. 2023.
- 15) Rozen P, Samuel Z, Rabau M, et al. Familial adenomatous polyposis at the Tel Aviv Medical Center: demographic and clinical features. *Fam Cancer.* 1: 75-82. 2001.
- 16) Eccles DM, Lunt PW, Wallis Y, et al. An unusually severe phenotype for familial adenomatous polyposis. *Arch Dis Child.* 77: 431-435. 1997.
- 17) Mori Y, Ishida H, Chika N, et al. Usefulness of genotyping APC gene for individualizing management of patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Clin Oncol.* 28: 1641-1650. 2023.
- 18) Yen T, Stanich PP, Axell L, et al. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 [updated 2022 May 12] In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al., editors.: *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. 1998 Dec 18 [updated 2022 May 12]. (C1993-2023 Unniversity of Washington) Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345>
- 19) Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Jarvinen HJ, et al. Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis.* 29: 225-230. 2014.
- 20) Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, et al. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy? *Arq Gastroenterol.* 46: 294-299. 2009.
- 21) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 1. 2025. Available from [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_ceg.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf)
- 22) Saito Y, Hinoi T, Ueno H, et al. Risk Factors for the Development of Desmoid Tumor After Colectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Ann Surg Oncol.* 23: 559-565. 2016.
- 23) Yamano T, Hamanaka M, Babaya A, et al. Management strategies in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis: a national healthcare survey in Japan. *Cancer Sci.* 108: 243-249. 2017.
- 24) Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer.* 3: 93-100. 2004.
- 25) Canard G, Lefevre JH, Colas C, et al. Screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: are we doing enough? *Ann Surg Oncol.* 19: 809-816. 2012.
- 26) 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.* 103: 2825-2835; quiz 2836. 2018.
- 27) Fujita M, Liu X, Iwasaki Y, et al. Population-based Screening for Hereditary Colorectal cancer Variants in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 20: 2132-2141.e9. 2022.
- 28) Chika N, eguchi H, Kumamoto K, et al. Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in Japanese hospital-based population. *Jpn j Clin Oncol.* 47: 108-117. 2017.
- 29) Bonadona V, Bonatiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 305: 2304-2310. 2011.
- 30) Moller P, Seppala TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut.* 67: 1306-1316. 2018.
- 31) Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 36: 2961-2968. 2018.
- 32) Moller P, Seppala T, Dowty JG et al. European Hereditary Tumour Group (EHTG) and the International Mismatch Repair Consortium (IMRC): Colorectal cancer incidence in Lynch syndrome: a comparison of results from the prospective Lynch syndrome database and the international mismatch repair consortium. *Hered Cancer Clin Pract.* 20: 36. 2022.
- 33) Boland CR, Goel A: Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 138: 2073-2087. 2010.
- 34) Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 32: 407-414. 2011.
- 35) Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One.* 9(3): e90607. 2014.
- 36) Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 49: 151-157. 2012.
- 37) Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, et al. Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer.* 124: 3145-3153. 2018.
- 38) Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al. Cancer risk in hered

- itary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 129: 415-421. 2005.
- 39) Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 137: 1621-1627. 2009.
- 40) Yamano T, Hamanaka M, Babaya A, et al. Management strategies in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis: a national healthcare survey in Japan. *Cancer Sci*. 108: 243-249. 2017.
- 41) Nagasaki T, Arai M, Chino A, et al. Feasibility of Segmental Colectomy Followed by Endoscopic Surveillance as a Treatment Strategy for Colorectal Cancer Patients with Lynch Syndrome. *Dig Surg*. 35: 448-456. 2018.
- 42) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 349: 247-257. 2003.
- 43) Webber EM, Kauffman TL, O' Connor E, et al. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer*. 15: 156. 2015.
- 44) Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trial of 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 103: 863-875. 2011.
- 45) Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*. 18: 6531-6541. 2012.
- 46) Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 33: 4176-4187. 2015.
- 47) Cohen R, Taieb J, Fiskum J, et al. Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol*. 39: 642-651. 2021.
- 48) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 372: 2509-2520. 2015.
- 49) Le DT, DIAZ LA, JR., Kim TW, et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-165. *Eur J Cancer*. 186: 185-195. 2023.
- 50) 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*. 18: 1182-1191. 2017.
- 51) Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 383: 2207-2218. 2020.
- 52) Andre T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 405: 383-395. 2025.
- 53) 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*. 354: 261-269. 2006.
- 54) Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 66: 464-472. 2017.
- 55) Hatomori H, Chino A, Arai M, et al. Malignant potential of colorectal neoplasms in Lynch syndrome: an analysis of 325 lesions endoscopically treated at a single institute. *Jpn J Clin Oncol*. 51: 737-743. 2021.
- 56) Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet*. 345: 1183-1184. 1995.
- 57) 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*. 118: 829-834. 2000.
- 58) Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 8: 174-182. 2010.
- 59) Engel C, Vasen HF, Seppala T, et al. No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 countries with different Lynch syndrome surveillance policies. *Gastroenterology*. 155: 1400-1409.e2. 2018.
- 60) 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*. 62: 812-823. 2013.
- 61) Kim JY, Byeon JS. Genetic Counseling and Surveillance Focused on Lynch syndrome. *J Anus Rectum Colon*. 3: 60-68. 2019.
- 62) Barrow E, Hill J, Evans DG. Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 12: 229-240. 2013.
- 63) 新井正美, 小川大志, 千野晶子, 他. Lynch症候群のサーベイランスにおける大腸内視鏡および上部消化管内視鏡による病変の発見頻度と病理学的初見に関する検討. *家族性腫瘍*. 10: 32-38. 2010.