

## 原発性肝細胞癌を発症したリンチ症候群疑い大腸癌の一例

川上 耕史<sup>1)</sup> 森岡三智奈<sup>2)</sup> 佐々木将貴<sup>2)</sup> 福本実希子<sup>2)</sup> 佐倉 悠介<sup>2)</sup>  
山川 達也<sup>2)</sup> 服部 晋明<sup>2)</sup> 小山 幸法<sup>2)</sup> 武田 啓志<sup>3)</sup> 金澤 旭宣<sup>2)</sup>

**概要**：リンチ症候群は、最も頻度の高い遺伝性大腸癌であり全大腸癌の1-4%をしめる<sup>1)</sup>。大腸癌の家系内集積や若年発症、多重がん等の臨床的特徴をもつ。原因遺伝子はDNAミスマッチ修復遺伝子であり、リンチ症候群の腫瘍組織は高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) を示す。一方でBRAF V600E変異はリンチ症候群にはほとんど認められないことより、リンチ症候群が疑われる大腸癌に対してはBRAF 遺伝子変異 (V600E) の陰性を確認することで、散発性大腸癌を除外し、症例の絞り込みが可能<sup>2)</sup>である。

今回我々は、若年で発症したBRAF V600E変異陰性のMSI-H大腸癌の術後経過観察中に、原発性肝細胞癌を発症した症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

索引用語：大腸癌, リンチ症候群, MSI-H, BRAF, 肝癌

### A Case of Colon Cancer Suspected of Lynch Syndrome With Primary Hepatocellular Carcinoma

Koshi KAWAKAMI<sup>1)</sup> Michina MORIOKA<sup>2)</sup> Masaki SASAKI<sup>2)</sup>  
Mikiko FUKUMOTO<sup>2)</sup> Yusuke SAKURA<sup>2)</sup> Tatsuya YAMAKAWA<sup>2)</sup>  
Kuniaki HATTORI<sup>2)</sup> Yukinori KOYAMA<sup>2)</sup> Hiroshi TAKEDA<sup>3)</sup>  
and Akiyoshi KANAZAWA<sup>2)</sup>

**Abstract** : Lynch syndrome is the most common hereditary colorectal cancer, accounting for 1-4% of all colorectal cancers. It has clinical features such as colon cancer accumulation in the family, early onset, and multiple cancers. The cause is a mutation in the DNA mismatch repair gene, whose cancer tissue shows high frequency microsatellite instability (MSI-H). On the other hand, BRAF V600E mutation is rarely found in Lynch syndrome. For colon cancer suspected of having Lynch syndrome, it is possible to narrow down cases by excluding sporadic colorectal cancer by confirming the negative BRAF gene mutation (V600E).

We experienced a case of primary hepatocellular carcinoma during follow-up of a young BRAF V600E mutation-negative MSI-H colorectal cancer.

**Key words** : Colorectal cancer, Lynch syndrome, MSI-H, BRAF, Hepatocellular carcinoma

1) 島根県立中央病院 臨床腫瘍科  
2) 島根県立中央病院 外科  
3) 島根県立中央病院 乳腺科

1) Department of Clinical Oncology, Shimane Prefectural Central Hospital  
2) Department of Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital  
3) Department of Breast Surgery, Shimane Prefectural Central Hospital

## はじめに

遺伝性大腸癌のうち、大腸癌の中で最も頻度の高いものとして、リンチ症候群が知られている。リンチ症候群はMSI-HかつBRAF野生型を確認することで初期スクリーニングを行うことができる。

今回我々は34歳と若年で発症し、MSI-HかつBRAF野生型のS状結腸癌の患者を経験した。腫瘍摘出術後、術後補助化学療法を施行し、経過観察を行っていたが2年9ヶ月後に肝臓内に新たな腫瘍を認めた。S状結腸癌の肝転移再発を疑い手術を施行したところ、組織学的には原発性肝細胞癌の診断であった。

MSI-Hに関連した多重がんの報告は多いが、MSI-Hと肝細胞癌の関連については十分な吟味はなされていない。本症例は今後のMSI-H固形がんおよびリンチ症候群のコア腫瘍の知見を深める上で貴重な例と考え報告する。

## 症 例

患者：34歳，男性。

主訴：S状結腸癌術後・肝転移再発切除目的

既往歴：気管支喘息，S状結腸癌（術前診断cT4a(SE)N2M0 cStage IIIb／術後診断pT4a(SE)N1M0 pStage IIIa)

家族歴：聴取された第二度血縁までで癌罹患なし。

生活歴：31歳まで喫煙20本/day，飲酒なし。

現病歴：2016年6月に血便を契機にS状結腸癌と診

断され、腹腔鏡補助下S状結腸切除術および術後補助化学療法CapeOX 8コースが施行された。2019年3月にCT，MRIにて肝S4に新規腫瘍性病変を指摘され肝転移再発と診断，化学療法再導入を行いFOLFOX+Bv 4コースを施行された。局所再発を認めず，肝に新たな腫瘍の出現を認めないことより肝転移に対して切除の方針となり2019年5月に入院となった。

入院時現症：身長182.9cm，体重80.6kg。体温36.5℃，脈拍79/分・整，血圧138/84mmHg。貧血，黄疸なし。心音・呼吸音異常なし。腹部は平坦かつ軟，肝脾を触知しなかった。

入院時検査所見（表1）：血算，凝固系に異常なし。TP 6.4g/dL，Alb 3.8g/dLとわずかに低下を認めるが肝胆道系に異常を認めず。肝炎ウイルスマーカーはHBs抗原，HCV抗体ともに陰性。CEA，CA19-9はいずれも正常範囲。術後に測定したAFP，PIVKA-IIも正常範囲であった。

画像所見：2016年6月S状結腸癌初発時PET-CT（図1）：S状結腸に壁肥厚があり，同部位ならびに結腸傍リンパ節にFDG異常集積を認めた。なお肝内には異常集積は確認されなかった。

病理組織検査：S状結腸切除検体：S状結腸検体に全周性の増殖を示す55x37mm大の2型病変を認めた。

組織学的には，adenocarcinoma（tub2>tub1）の浸潤性増殖を認め，carcinomaは筋層を越えて漿膜面に露出していた。中等度のリンパ管侵襲，高度の静脈侵襲，壁外での神経侵襲を認めた。口側，肛側，剥離面いず

表1 入院時検査所見

血液		生化学		腫瘍マーカー		
				術前	術後	
WBC	6980 / $\mu$ l	TP	6.4 g/dL	AFP		1.2
RBC	477 $\times 10^4$ / $\mu$ L	ALB	3.8 g/dL	PIVKA-II		23
Hb	14.3 g/dL	T-Bil	0.7 mg/dL	CEA	0.6	0.9
Ht	43.8 %	AST	21 U/L	CA19-9	2.5	2.9
MCV	91.8 fL	ALT	11 U/L	マイクロサテライト不安定性		
MCH	30 pg	LDH	196 U/L	MSI解析	MSI-HIGH	
MCHC	32.6 g/dL	AMY	51 U/L	遺伝子関連検査		
PLT	23.4 $\times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	9.3 mg/dL	RAS-BRAF遺伝子変異解析		
凝固系		Crea	0.75 mg/dL	KRAS	G13D	
PTsec	11 sec	eGFR	96.6	NRAS	変異(-)	
INR	0.96	Na	137.8 mmol/L	BRAF(V600E)	変異(-)	
APTT	31.8 sec	K	4.2 mmol/L			
		Cl	101.6 mmol/L			
		CRP	0.13 mg/dL			
		CRP	0.13 mg/dL			
		血糖	101 mg/dL			

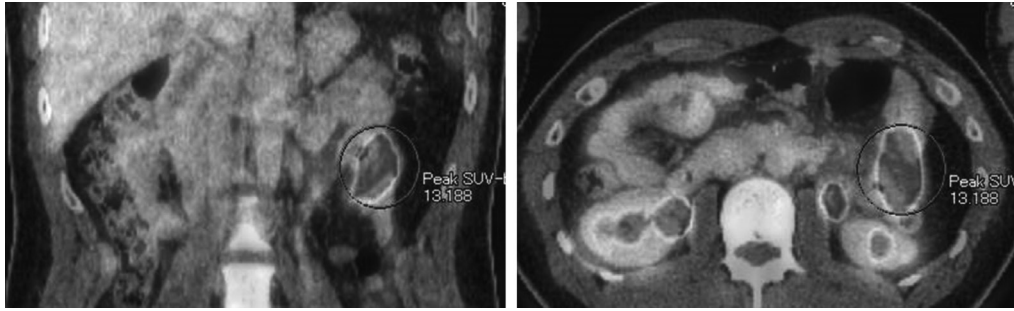


図1 腹部PET-CT

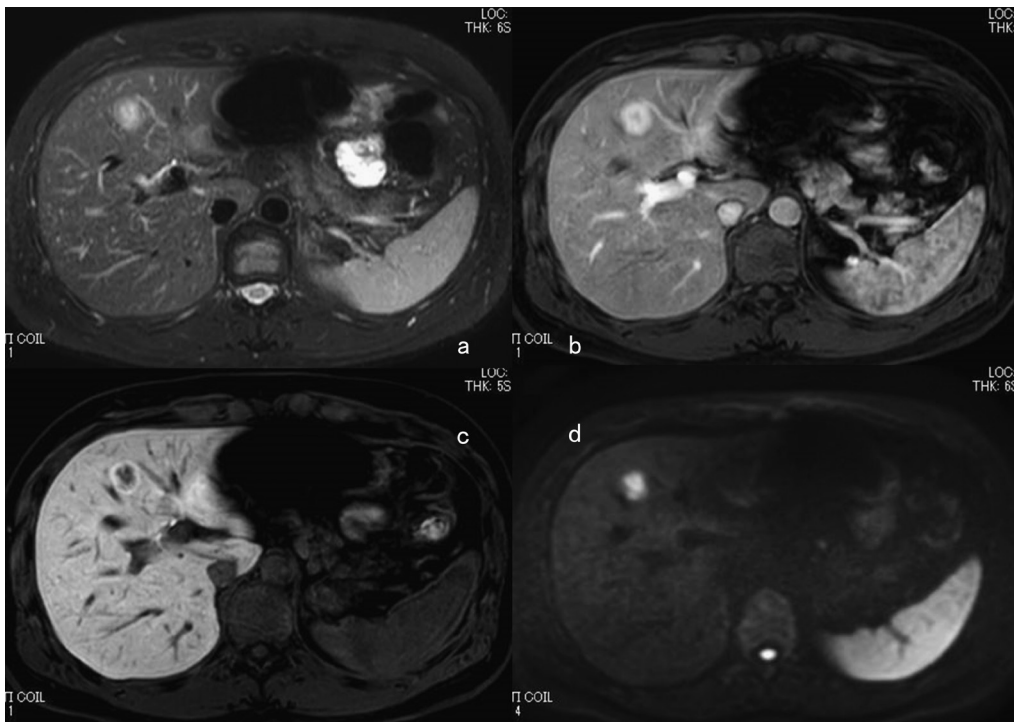


図2 上腹部造影MRI

左上：T2脂肪抑制 右上：後期相  
左下：肝細胞相 右下：DWI

れも切除断端は陰性であり，腸間膜結節には脂肪組織と線維性結合織のみでcarcinomaの像はみられなかった。

リンパ節については以下の通りNo.241に節外浸潤を伴ったadenocarcinomaのリンパ節転移(1/17)を認めた。そのほかのリンパ節には反応性腫大をみるのみであり悪性所見はみられなかった。以上よりS状結腸癌(Advanced cancer of sigmoid colon, 55x37mm, circ: 100%, type2, pT4a(se), adenocarcinoma (tub2>tub1), ly2, v3, pn1b, int, INFb, pPM0(43mm), pDM0(69mm), pRM0, resection)と診断した。

画像所見：2019年3月上腹部MRI(図2)：肝S4に21×18mmの腫瘍を認めた。動脈相より後期相，肝細

胞相までリング状の濃染を認め，DWI高信号を呈していた。

臨床経過：既往および各種画像検査所見よりS状結腸癌肝転移と考えられた。入院後，肝内側区域切除術および胆嚢摘出術を施行した。

病理組織検査：肝腫瘍：肝S4区域切除標本(53×40×30mm, 27g)の中で腫瘍は16×13mmの境界明瞭な淡黄色充実性腫瘍として認められた。索状構造を示す高分化成分を主体とし，一部に偽腺管構造を示す中分化成分を認めた。化学療法や阻血などによる中央壊死の修復過程はあるが，残存癌細胞は変性のないviableな所見であった。腸型マーカーであるCDX2は陰性で，肝細胞癌に特徴的な類洞の毛細血管化を示す

CD34は陽性であった。背景のHBs免疫染色は陰性で、繊維化を伴う慢性炎症や、NASH・ASHを疑うmassiveな脂肪沈着などの基礎的病変はみられなかった。Cyclin D1(+), p53(-), CA19-9(-), CEA(-), IMP3(-)でβ-cateninの核内異常集積は認めずKi-67陽性細胞は少数散見されるのみであった。以上より、原発性肝細胞癌（well> moderately differentiated hepatocellular carcinoma）と診断した。

術後は合併症を認めず、術後1週間で退院となった。リンチ症候群については、サーベイランスの必要性、遺伝子診断の意義についての情報を提供したが、本人の希望にて確認検査は行わず、現在外来にてサーベイランスを継続中である。

## 考 察

大腸癌の20-30%に家系内集積が認められ、家族性大腸癌とよばれているが、そのうち5-10%は特定の遺伝子が大腸癌の発生と関連のある遺伝性大腸癌であることが知られている。リンチ症候群は非ポリポーシス大腸癌に分類され、最も頻度の高い遺伝性大腸癌である<sup>1)</sup>。遺伝形式は常染色体優性遺伝だが不完全浸透であり、頻度は一般集団の250から1,000人に1人とされている。全大腸癌の1-4%がリンチ症候群と言

われ、大腸癌以外に子宮、胃、胆道など様々な癌を若年で発症することが知られている<sup>3)</sup>。原因遺伝子はDNAミスマッチ修復遺伝子でMSH2, MLH1, PMS2, MSH6の4つが発見されている。リンチ症候群における腫瘍組織ではマイクロサテライト領域でミスマッチが蓄積しやすく高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を示す。最終的にリンチ症候群の確定診断はミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を確認することで行われる。一方、一部の腸癌で認められるBRAF V600E変異はリンチ症候群にはほとんど認められないことより、MSI-H又は免疫染色でMMRタンパク質の消失が認められた症例に対しては、腫瘍組織のBRAF遺伝子変異（V600E）の陰性を確認することで、散発性大腸癌を除外し、リンチ症候群関連大腸癌の絞り込みが可能であるとされる<sup>2)</sup>（図3）。本症例は、リンチ症候群の第一次スクリーニングである改訂ベセスダ基準（表2）を満たし、第二次スクリーニングであるMSI-H、およびBRAF V600E変異陰性を確認しておりリンチ症候群の可能性は濃厚と考えられる。

一方で自験例は異時性重複癌として肝細胞癌を発症したが、リンチ症候群のコア腫瘍には大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍があげられており<sup>3)</sup>、肝細胞癌について

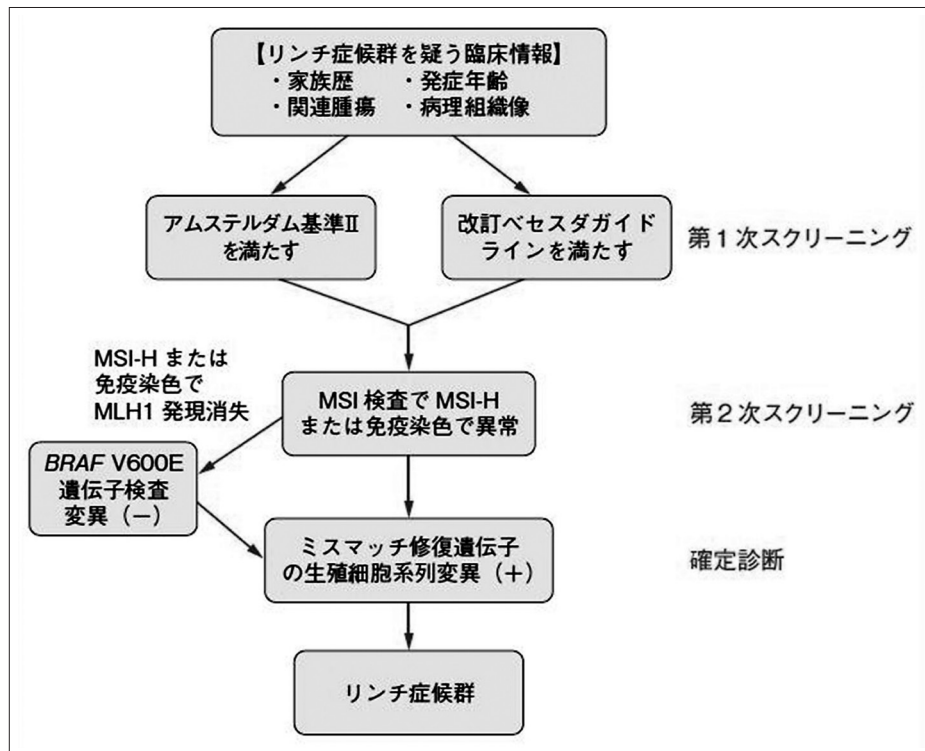


図3 リンチ症候群の診断手順（遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年版より）



表2 改訂ベセスダガイドライン（遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版より）

## 改訂ベセスダガイドライン（2004）

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には、腫瘍のMSI検査が推奨される。

1. 50歳未満で診断された大腸癌。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸癌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\*\*を有する大腸癌。
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癌。
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癌。

\*：大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膵癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍（通常はターコット症候群にみられる glioblastoma）、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

\*\*：腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液癌・印環細胞癌様分化、髄様増殖

はリンチ症候群関連腫瘍とはされていない。PubMed検索しても、わずかに9件が該当するのみであり、うち実際にリンチ症候群に肝細胞癌を認めたものはF. Morando)らの報告したLynch症候群の稀な一亜型であるMuir-Torre症候群の1症例のみであった（検索式("colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis" [MeSH Terms] OR "hereditary nonpolyposis colorectal neoplasms" [All Fields] OR "lynch syndrome" [All Fields]) AND ("carcinoma, hepatocellular" [MeSH Terms] OR "hepatocellular carcinoma" [All Fields])). 国内では田中屋<sup>5)</sup>による一例の報告がある。リンチ症候群はLynch HTによって1984年に疾患概念として確立されてから35年の歴史があり、その間の肝細胞癌の報告の少なさからは、単に偶発的に発生した重複癌であるとの印象をうける。基礎的な報告ではCasper M<sup>6)</sup>らは肝細胞癌がMSH2発現の喪失を伴うリンチ症候群とりわけMuir-Torre症候群との関連の特徴的な分子的特徴を持つことを報告した。一方でSaeki A<sup>7)</sup>らは日本人集団の肝細胞癌にマイクロサテライト不安定は関与していないことを示唆する報告を行なっている。何れにしても現時点では肝細胞癌とリンチ症候群の関連を明確に示す根拠はない。

## 結 語

本症例では、大腸癌の術後経過観察中に肝腫瘍を認め、転移性肝癌と考えたが結果的には肝細胞癌の異時性重複癌であることが判明した。リンチ症候群を疑う症例では、新規病変を認めた時に、常に重複癌、多重癌の可能性を念頭に診療にあたる必要がある。肝細胞

癌とリンチ症候群との関連については、判断に足るエビデンスはなく、今後の症例の蓄積、精緻な検討が望まれる。

## 参 考 文 献

- 1) Lynch HT, Shaw TG.: Practical genetics of colorectal cancer. *Chin Clin Oncol.* 2013 Jun; 2(2): 12
- 2) 大腸癌研究会：遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版. 金原出版, 2016
- 3) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al: Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer.* 1995 Dec 20; 64(6): 430-32
- 4) Morando F, Alaibac M, Romano A, et al: The liver: another organ involved in Muir Torre syndrome? *Fam Cancer.* 2012 Mar; 11(1): 7-12
- 5) 田中屋宏爾：遺伝性非ポリポーシス大腸癌患者の脂肪肝に発生した肝細胞癌の1例. *日本癌治療学会誌* 2001年 36(2): 795
- 6) Casper M, Weber SN, Kloor M, et al: Hepatocellular carcinoma as extracolonic manifestation of Lynch syndrome indicates SEC63 as potential target gene in hepatocarcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Mar; 48(3): 344-51
- 7) Saeki A, Tamura S, Ito N, et al: Lack of frameshift mutations at coding mononucleotide repeats in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Cancer.* 2000 Mar 1; 88(5): 1025-9