

・マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査について

MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を調べミスマッチ修復遺伝子が機能しているかどうかを予測する検査で、リンチ症候群のスクリーニング検査として利用される。

細胞では、細胞分裂にともなう DNA 複製時に塩基のミスマッチがある場合、ミスマッチ修復機構が働いて、それを修復する。この修復機構の機能低下により、さまざまな遺伝子の異常が積み重なり、細胞ががん化することがある。この修復機能を担うタンパクをコードしている遺伝子はミスマッチ修復遺伝子と呼ばれる。リンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸がん、Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer : HNPCC）は、ミスマッチ修復遺伝子である MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 の生殖細胞系列の変異が原因であることが知られている。

DNA の中で 1～数塩基の塩基配列が繰り返すマイクロサテライトは、DNA 複製時に繰り返し回数（反復回数）のエラーが生じやすい部分である。ミスマッチ修復機構の機能低下によって腫瘍組織と正常組織でマイクロサテライトの反復回数に違い（ばらつき）が生じ、これをマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability : MSI) と呼ぶ。

※プロメガ社 HP より

・リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸がん : HNPCC) について

1. 概要

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の大腸がん症候群である。口側の大腸（右半結腸）がより侵される。腺腫はほとんどみられない。若年発症、異時性あるいは同時性の大腸多発がんおよび多臓器がんの発症が特徴。他に、子宮内膜、卵巣、胃、小腸、尿路系など多重がんを合併する。

2. 疫学

頻度：全大腸がんの 2-5%程度がリンチ症候群 (HNPCC) と考えられ、最も頻度が高い遺伝性腫瘍の一つとされている。

年齢：平均発症年齢は 43-45 歳、20 歳未満での発症は比較的少数。

がん発生リスク：約 80%が生涯の間に大腸がんを発症する。女性では、20-60%が生涯に子宮内膜がんを発症する。遺伝子変異を持っていても生涯発症しない場合もある。

表5 リンチ症候群における関連腫瘍の累積生涯発生率（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

3. 診断

図12 リンチ症候群の診断手順

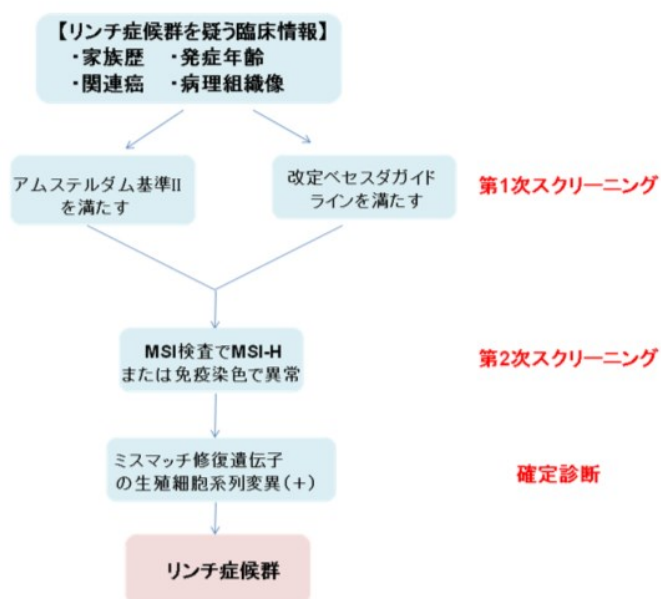


表6 アムステルダム基準II (1999)¹⁶⁵⁾

少なくとも3人の血縁者がHNPCC（リンチ症候群）関連癌（大腸癌，子宮内膜癌，腎盂，尿管癌，小腸癌）に罹患しており，以下のすべてを満たしている。

1. 1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である。
2. 少なくとも連続する2世代で罹患している。
3. 少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている。
4. FAPが除外されている。
5. 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。

4. 原因

原因は主に DNA 修復遺伝子、おもに MHL1 または MSH2 遺伝子変異であるが、MSH6、PMS1、PMS2 変異も報告されている。これらの遺伝子異常により、マイクロサテライト不安定性が生じるが、これを検出することが診断の根拠になる。

5. 治療

定期的ながん検査

大腸がんを発症した場合は、大腸全摘出術を検討

各がんに応じた手術、化学療法などの対応

アスピリン投与（癌発症予防効果が最近報告された）

※小児・血液腫瘍学、日本家族性腫瘍学会 HP、遺伝性大腸癌診療ガイドライン（案）参照

・体質性ミスマッチ修復欠損症候群（CMMRD 症候群）について

リンチ症候群（成人期の結腸直腸腫瘍や子宮内膜癌の発生リスクは高リスクに分類）と比較して、CMMRD 症候群（1990 年に初めて記載）は、異なるがん発生スペクトラムと好発年齢を持つ。146 症例をまとめた、最も大きな論文では、55%で中枢神経腫瘍（平均 9 歳で）、40%で結腸直腸癌（平均 16 歳）、33%で血液腫瘍（平均 6 歳）、60%以上で NF1 類似のカフェオレスポットを認めた。約 1/3 の症例で多発性大腸腺腫を認めた。

リンチ症候群の大部分は、MSH1 または MLH1 どちらかの生殖細胞変異に分類される。PMS2 変異関連のものは 10%程度である。一方、CMMRD 症候群の半数以上は PMS2 の二対立遺伝子変異による生じる。

CMMRD 症候群に対する経過観察のガイドラインはまだないが、臨床経過から推奨案がいくつか発表されている（下図）。

CMMRD 症候群の長期フォローアップ項目（推奨案）

項目	頻度	開始年齢
CBC 検査	6 カ月ごと	1 歳
MRI 検査	6-12 カ月ごと	2 歳
下部消化管内視鏡	年 1 回	8 歳
上部消化管内視鏡 小腸カプセル内視鏡	年 1 回	10 歳
婦人科的精査	年 1 回	20 歳

リンチ症候群において、癌の発生や癌関連死を減らす可能性のあるアスピリン継続内服のエビデンス集積が急務である。CMMRD 症候群にも適応できる可能性がある。