

リンチ症候群におけるミスマッチ修復蛋白質の免疫組織染色の実施についての見解と要望（案）

2015年6月13日

日本家族性腫瘍学会理事長 富田尚裕

リンチ症候群（Lynch 症候群）あるいは遺伝性非ポリポーシス大腸がん（Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: HNPCC）は家系内に大腸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、小腸がん、腎盂尿管がん、胃がん等、多種類の悪性腫瘍を発症する常染色体優性遺伝性疾患であり、ミスマッチ修復遺伝子の異常が原因となることが知られている。リンチ症候群患者の腫瘍組織ではヒトゲノム中に存在する反復配列の繰り返し回数が正常組織と異なる異常を示すマイクロサテライト不安定性が高頻度に認められ、陽性の場合に原因遺伝子であるミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列の遺伝子検査が考慮される。マイクロサテライト不安定性検査は平成 18 年に保険承認された悪性腫瘍遺伝子検査として実施が認められているが、近年、ミスマッチ修復蛋白質に対する抗体を用いた免疫組織染色法により腫瘍組織におけるミスマッチ修復遺伝子の発現異常を判別する研究用検査試薬が利用可能となった。免疫組織染色法はリンチ症候群の原因となる 4 種類のミスマッチ修復遺伝子の種類を特定可能という利点を有し、遺伝性疾患であるリンチ症候群の診断に役立つ検査として意義が認められている。したがって、本検査はリンチ症候群を拾い上げる検査であり遺伝学的検査の一種と考えられることから、本検査法の実施に際しては、事前に遺伝カウンセリングを受ける機会の提供を含め、遺伝性腫瘍であるリンチ症候群の可能性についての十分な説明を提供する必要がある。結果が陽性であった場合にはミスマッチ修復遺伝子の遺伝子検査が受けられる機会の提供、あるいは自施設での実施が困難な場合には、対応可能な施設を紹介する等の配慮が求められるべきである。以上の状況に対し、日本家族性腫瘍学会では会員有志\*の協力によりミスマッチ修復蛋白質の免疫染色を実施する際に使用する説明文書・同意書の雛形を作成し、ホームページで公開することとした。本同意書の内容はリンチ症候群拾い上げ検査のための免疫染色法に関する基本的な説明同意項目を示すものであるが、実際の運用に際しては特に赤字部分に関して各医療機関の責任により適宜修正し、利用されることが望ましい。

\*本説明同意文書は下記の会員の協力により作成されました。

中島 建、関根茂樹、鳥嶋雅子、小杉眞司、菅野康吉

## ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色について

### 1. リンチ症候群とは？

リンチ症候群は遺伝性のがんの一つであり、別名、遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC）とも呼ばれます。リンチ症候群では大腸・子宮・卵巣・胃などにがんができる、また一生の間に何度もがんを発症する等の特徴があります。またリンチ症候群の原因となる遺伝子は、患者さんのお子さんやご兄弟（姉妹）にも50%の確率で受け継がれ、ご家族のがん発症の原因となることがあります。

### 2. この検査（免疫染色検査）の目的

細胞が分裂する際にはDNAの複製がおこなわれますが、その際にある一定の割合で間違いが生じます。リンチ症候群はDNA複製の間違いを修復する蛋白質（ミスマッチ修復蛋白質）が正常に作られないために、がんを発症する病気です。免疫染色は4種類のミスマッチ修復蛋白質ががん細胞で作られているかどうかを調べる検査で、その結果はリンチ症候群の原因となる遺伝子検査の必要性を判断するのに役立ちます。

### 3. この検査を通じてわかること

リンチ症候群が疑われる場合、がん発症の可能性が高い臓器の定期検診を行うことで、がんの早期発見や治療に役立てることが出来ます。特に大腸がんについては、定期的な内視鏡検査は早期発見に有用で、大腸がんによる死亡を減らすのに役立つと考えられています。遺伝子検査で異常が認められた場合、リンチ症候群の診断がはっきりします。次に、未発症のご家族がもし遺伝子検査で同じ遺伝子を受け継いでいることが明らかとなった場合、リンチ症候群に関係するがんの発症に気をつけることができます。

### 4. この検査をおすすめする理由

リンチ症候群に伴う大腸癌は、一見普通の大腸癌と区別がつかないため、いくつかの段階を経ながら診断を進めていきます。通常、リンチ症候群の可能性を診断する基準である改訂ベセスダ基準（以下の①～⑤）のいずれかに当てはまる方や、また大腸がん以外のリンチ症候群に関連するがんを発症された場合には、主治医の判断で本検査をおすすめしています。

#### 改訂ベセスダ基準

- ① 50歳未満で大腸がんになった方
- ② 年齢に関係なく、同時または別の時期に複数の大腸がんやリンチ症候群関連がん<sup>※1</sup>がある方
- ③ 60歳未満に診断され、特有の組織所見<sup>※2</sup>を示す大腸がんがある方
- ④ 親・子・兄弟に50歳未満でリンチ症候群の関連がん<sup>※1</sup>になった方がいる大腸がん患者
- ⑤ 年齢に関係なく、親・子・兄弟・祖父母・おじ、おば・おい、めい・孫のなかにリンチ症候群関連がん<sup>※1</sup>になった事がある方が2人以上いる大腸がん患者

※1 大腸がん、子宮体がん（内膜がん）、胃がん、卵巣がん、すい臓がん、腎盂・尿管がん、胆管がん、脳腫瘍、小腸がん、皮脂腺腫、角化棘細胞腫

※2 腫瘍浸潤リンパ球の存在、クローン様リンパ球反応、粘液性/印環細胞がん、髄様がんの所見

## 5. 検査の方法

本検査は手術や内視鏡治療で切除し、病理診断に用いた後に保存されているがん組織を使用して行います。この検査のために改めて組織を採取したり、採血する必要はありません。

## 6. 検査結果について

### ① 陽性の場合

免疫染色でミスマッチ修復蛋白質が染色されない場合、陽性と判定します。上記の改訂ベセスダ基準に当てはまる場合、リンチ症候群の可能性は約 30%程度と考えられます。最終的なリンチ症候群の診断には、さらに遺伝子検査が必要となります。

免疫染色の結果が陽性の場合には、まず遺伝カウンセリング外来の受診をお勧めしています。遺伝カウンセリングではリンチ症候群や遺伝子検査についてさらに詳しい情報を提供し、今後どのように検査や検診を行っていくか、あるいはご家族のリスクを推測し、どのような予防が可能かなどについて、相談をさせていただきます。

### ② 陰性の場合

免疫染色でミスマッチ修復蛋白質が正常に染色される場合、陰性と判定します。この場合には、リンチ症候群の可能性は低いと判断されます。一方、リンチ症候群以外の遺伝性大腸がんも存在することが知られています。血縁者にがんが多いなど、その他の遺伝性腫瘍が疑われる場合には、遺伝カウンセリング外来の受診をお勧めすることもあります。

## 7. 検査結果のお知らせ ×ヵ月ほどでお伝えします

この検査結果が出るまでに×ヶ月ほどかかります。プライバシー保護の観点から、結果は原則としてご本人に直接お伝えします。ご家族であっても、ご本人の承諾なしには検査結果をご説明できませんのでご了承ください。

## 8. 検査の費用 ご負担は×円です

この検査は**保険／自費診療／研究費**で行います。患者さんのご負担はおよそ×円です。

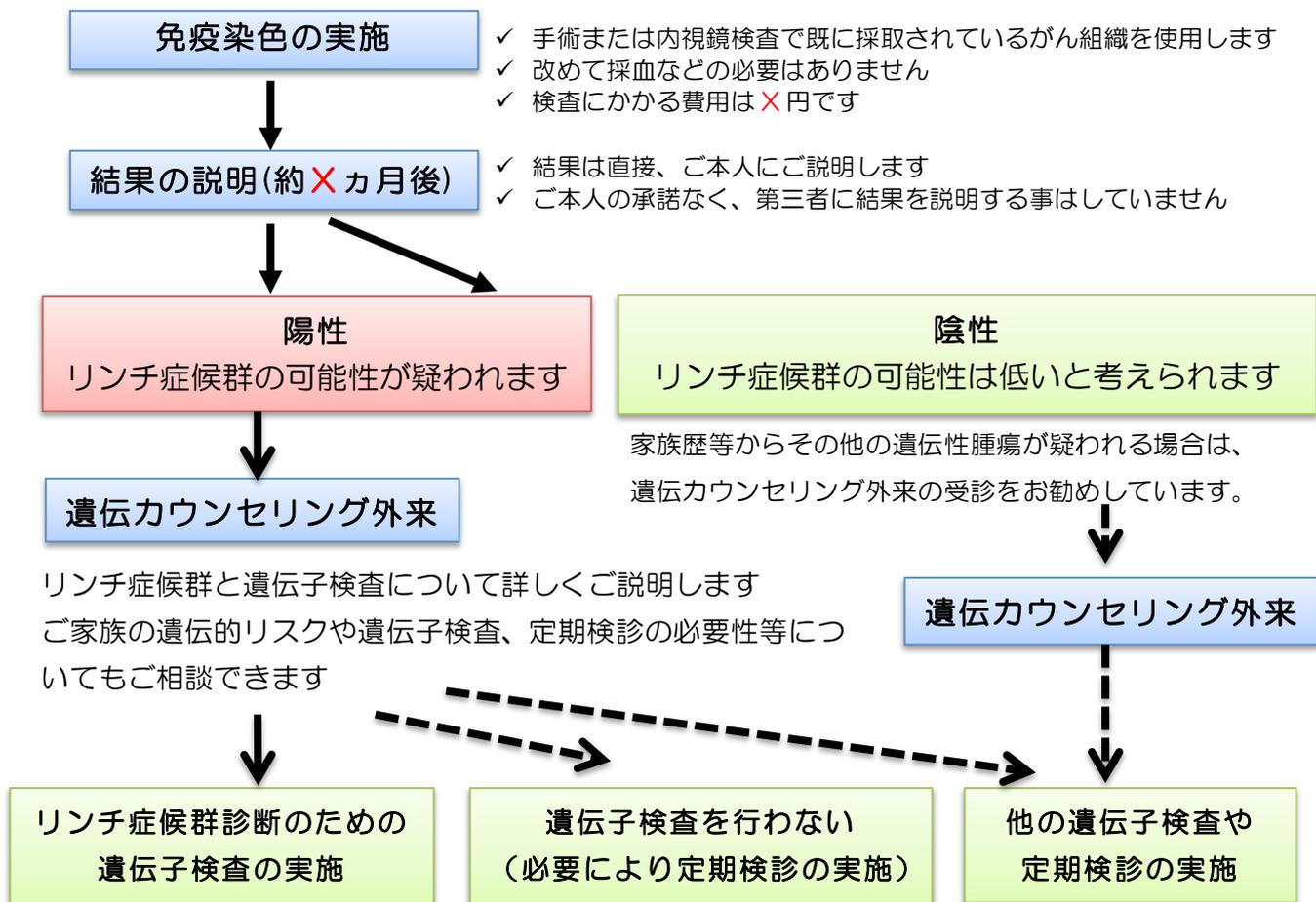
## 9. リンチ症候群や、この検査に関してより詳しく知りたい場合

この検査はリンチ症候群診断のための検査の1つとして行います。検査の前に、リンチ症候群について、詳しい説明をお聞きになりたい場合には、遺伝カウンセリング外来をご紹介しています。

遺伝カウンセリング外来では、がんの遺伝に関する情報をお伝えし、十分に理解された上で診断に必要な検査を受けるかどうかをご自身で決められるようなサポートを行っています。ご希望の場合はいつでも担当医師を通じてお問い合わせください。

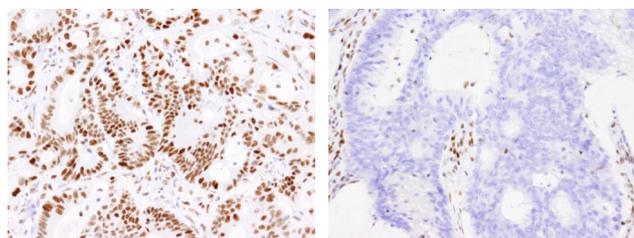
問い合わせ先：ご質問がございましたら、遠慮なくご相談ください

## ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色検査とリンチ症候群診断の流れ



### ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色について

- ◆ ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色は、リンチ症候群の診断に有用な検査の一つです。リンチ症候群の確定診断は出来ませんが、比較的簡便な検査のため、リンチ症候群の可能性を確認する目的で、遺伝子検査の前段階の検査として用いられます。
- ◆ リンチ症候群の原因遺伝子として、DNA複製時に起きるエラーの発見・修復に関わる遺伝子（ミスマッチ修復遺伝子）である、*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* の4つが知られています
- ◆ この検査は、リンチ症候群の原因となる、これら4つの遺伝子が作る蛋白質（ミスマッチ修復蛋白質）の存在をがん組織で確認するものです。リンチ症候群に伴うほとんどの腫瘍でこれらの蛋白質のひとつ以上の消失が認められ、この検査でリンチ症候群に伴う大腸がんの大半を同定する事が出来ます。
- ◆ ただし、リンチ症候群以外の大腸がんでも10%程度でミスマッチ修復蛋白質の消失がみられます。このため、この検査で陽性と判定されても、直ちにリンチ症候群と診断される訳ではありません。最終的な診断には遺伝子検査が必要になります。



染色例：MSH2蛋白質（茶色）は左の大腸癌では保たれていますが、右の大腸癌では消失しています

## ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色の同意書

以下の項目について説明を受け、理解しました。

- ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色はリンチ症候群の診断に有用な検査です。
- 結果が陽性であった場合、リンチ症候群の可能性が疑われますが、この検査では最終的な診断は出来ません。
- 陽性の場合には遺伝カウンセリング外来を受診し、リンチ症候群に関するより詳しい説明と遺伝子診断を含む遺伝的なリスクについてのカウンセリングを受けることをおすすめします。
- 結果が陰性であった場合、リンチ症候群の可能性は低いと考えられますが、一般的な健康管理とがん検診は今後も必要です。家族歴等からその他の遺伝性腫瘍の可能性が疑われる場合には遺伝カウンセリングを受けることをおすすめします。
- この検査には手術あるいは内視鏡検査等で採取されたがんの組織標本を用います。
- 結果は×ヵ月ほどでお伝えします。
- 費用はおよそ×円です。
- 検査を受けるかどうかは自由で、受けなくても今後の診療に関して不利益はありません。
- 問い合わせ先を確認しました。

私は上記の項目を理解のうえ、ミスマッチ修復蛋白質の免疫染色の実施に同意します

本人氏名 ふりがな (自筆) \_\_\_\_\_  
住所 \_\_\_\_\_  
電話番号 \_\_\_\_\_  
平成 年 月 日

説明者氏名 ふりがな (自筆) \_\_\_\_\_  
所属 \_\_\_\_\_  
平成 年 月 日

※この説明文書・同意書は保管してください