

厚生労働省

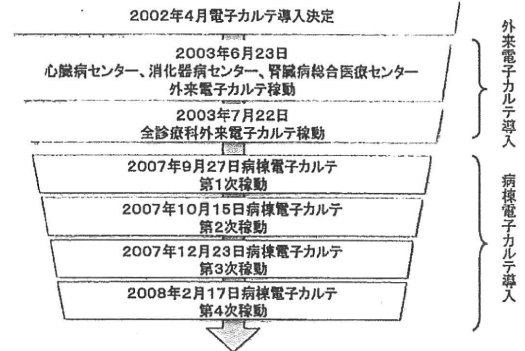
- (2) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」  
(平成13年3月29日、平成16年12月28日全部改正)  
文部科学省、厚生労働省、経済産業省
- (3) 「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」  
(平成13年4月10日策定、平成16年9月16日改訂)  
社団法人日本衛生検査所協会
- (4) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」  
(平成15年8月)  
日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、  
日本産科婦人科学会、  
日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天異

- 常学会、日本先天代謝異常学会、  
日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、  
家族性腫瘍研究会
- (5) 「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な  
取扱いのためのガイドライン」  
(平成16年12月24日)  
厚生労働省
- (6) 「医療情報システムの安全管理に関するガイドライ  
ン 第4.1版」  
(平成21年3月)  
厚生労働省

## 遺伝子検査結果の電子化

平成22年5月29日  
東京女子医科大学  
情報システム部  
福島 武春

## 【東京女子医科大学電子カルテ導入】



## 【電子化を行う上で検討課題となった記録】

- (1) 遺伝子検査の記録  
一般の医療記録とは区別して保管する必要がある。
- (2) 特定診療科の記録  
主にメンタル系の診療科からアクセス制限の要望が強い。
- (3) 特定患者の記録  
社会的にも影響の大きい人物の記録のアクセス制限。
- (4) 職員の記録  
電子カルテになり、職員の受診が減少した。

## 【遺伝子検査結果電子化の背景】

遺伝子検査に関するガイドライン

<遺伝子解析研究>

- ・2000年4月「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」
- ・2000年6月「ヒトゲノム研究に関する基本原則」
- ・2001年3月「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」  
(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)

<診療に使用する場合に遵守すべき要綱>

- ・2001年「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連8学会)
- ・2001年「ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針」(社団法人日本衛生検査所協会)
- ・2003年「遺伝学的検査に関するガイドライン」(遺伝医学関連学会)
- ・2004年「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(厚生労働省)

↑日本遺伝カウンセリング学会、日本遺伝子診療学会、日本産科婦人科学会、  
日本小児遺伝学会、日本人類遺伝学会、日本先天代謝異常学会、日本先天代謝異常学会、  
日本マススクリーニング学会、日本臨床検査医学会、家族性腫瘍研究会

## 【遺伝子検査結果電子化の背景】

- 「遺伝子検査に関するガイドライン」(遺伝学的情報の取り扱いに関する抜粋)
- II 遺伝学的検査の実施
- 6. 遺伝学的検査のための試料は厳格に保管し、また個人識別情報及び検査結果としての個人遺伝学的情報はその機密性を保護しなければならない。
- (1) 一般医療情報と、特定の個人に連結された遺伝学的情報とは、原則として区別して保管されるべきである。
- (2) 個人識別情報及び個人の遺伝学的情報は守秘義務の対象である。担当医師、遺伝カウンセリング担当者及び医療機関の責任者は、それらが第三者に漏洩されることのないように厳格に保護、管理しなければならない。
- (3) 遺伝学的検査の一部を他の検査機関・施設に委託するときは、試料を事前に匿名化し、個人識別情報を秘匿しなければならない。

2001年8月「遺伝子検査に関するガイドライン」

## 【遺伝子検査結果電子化の背景】

- 東京女子医科大学での「遺伝子検査及び情報検討委員会」の発足

現在、遺伝子検査結果、遺伝子カウンセリング記録などの遺伝子情報を電子カルテに載せるのは危険との認識から、診療科に施錠棚を設け台帳管理の元、紙カルテを保管している。(それぞれの科の考えの元、分散管理されている。)

↓

- ・遺伝子検査結果は従来、一部の医師のみが参照可能とする秘匿情報との考えであったが、近年、遺伝子情報を共有しもって診療に活用していくべきだという考え方も出てきている。
- ・遺伝子検査結果等の医療記録のあり方を根本的に見直していく必要あり。
- ・電子カルテで遺伝子検査情報をどのようにあつかうか、前例はない。

↓

2009年3月に、遺伝子医療センター、中央検査部、医療記録管理室、情報システム部、関連診療科医師等で委員会を設置し、遺伝子検査・情報の扱いについて検討を開始

【 遺伝子検査結果電子化の検討過程 】

遺伝子検査および情報検討委員会 システムスケジュール	
200年 3月	第1回開催
200年 4月	第2回開催
200年 5月	仕役検討委員会
200年 6月	第3回開催
200年 7月	院長報告
200年 8月	
200年 9月	学長報告
200年10月	第4回開催
200年11月	
200年12月	第5回開催
201年 1月	第6回開催
201年 2月	システムリリース
201年 3月	マスター設定
201年 4月	運用開始

【 遺伝子情報の電子カルテへの取り込み 】

<要求仕様>

- ・開示制限対象情報: 遺伝子関連の検査結果報告書、遺伝子カウンセリング記録 (検査オーダーの内容は開示制限不要)
- ・電子カルテで上記情報を参照する際に、取り扱いレベル(A,B,C,X)に応じて参照権限を変えたい。
- ・「遺伝学的検査に関するガイドライン」への準拠。

<取り込み方式>

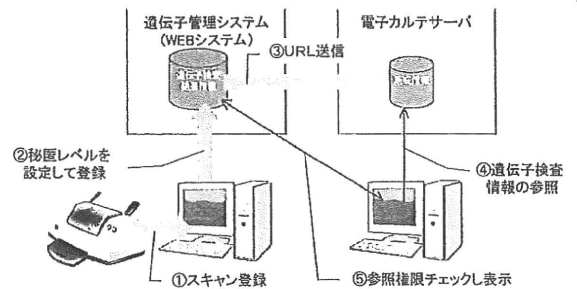
- ・電子カルテとは別システム「遺伝子情報管理システム」に開示制限文書をスキャン保存する。(電子カルテとは別データベースとし暗号化する。)
- ・スキャン登録時に、開示制限文書の秘匿レベルを設定する。
- ・遺伝子管理システムから電子カルテシステムにURL情報のみ送信する。
- ・電子カルテで参照時に秘匿レベルに応じたアクセス制御を行う。

【 遺伝子情報の電子カルテへの取り込み 】

秘匿レベル	対象疾患および検査	電子カルテでのアクセス制御
A	単一遺伝子疾患、染色体異常、多因子疾患、易罹患性検査	電子カルテで特定職員がIDとパスワードを入力することで参照できる。(電子カルテのIDと遺伝子管理システムで登録したパスワード)
B	薬理ゲノム、薬理遺伝学	電子カルテで特定職員または特定職種がIDとパスワードを入力することで参照できる。(電子カルテのIDとパスワード)
C	癌細胞の特性評価、体細胞遺伝子検査、感染症(細菌、ウイルスのDNA診断)	電子カルテで通常通り参照可能。
X	親子鑑定などの法医学検査	電子カルテに載せない

【 遺伝子情報の電子カルテへの取り込み 】

●遺伝子情報の電子カルテシステムへの取込方式概要図



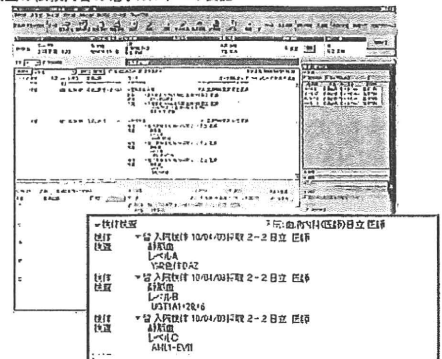
【 遺伝子検査の依頼 】

●検体検査オーダーからの遺伝子検査の依頼

遺伝子関連検査		染色体検査	
① 染色体検査	② 染色体検査	③ 染色体検査	④ 染色体検査
⑤ 染色体検査	⑥ 染色体検査	⑦ 染色体検査	⑧ 染色体検査
⑨ 染色体検査	⑩ 染色体検査	⑪ 染色体検査	⑫ 染色体検査
⑬ 染色体検査	⑭ 染色体検査	⑮ 染色体検査	⑯ 染色体検査
⑰ 染色体検査	⑱ 染色体検査	⑲ 染色体検査	⑳ 染色体検査
㉑ 染色体検査	㉒ 染色体検査	㉓ 染色体検査	㉔ 染色体検査
㉕ 染色体検査	㉖ 染色体検査	㉗ 染色体検査	㉘ 染色体検査
㉙ 染色体検査	㉚ 染色体検査	㉛ 染色体検査	㉜ 染色体検査
㉝ 染色体検査	㉞ 染色体検査	㉟ 染色体検査	㊱ 染色体検査
㊲ 染色体検査	㊳ 染色体検査	㊴ 染色体検査	㊵ 染色体検査
㊶ 染色体検査	㊷ 染色体検査	㊸ 染色体検査	㊹ 染色体検査
㊺ 染色体検査	㊻ 染色体検査	㊼ 染色体検査	㊽ 染色体検査
㊾ 染色体検査	㊿ 染色体検査		

【 依頼内容の電子カルテへの表記 】

●遺伝子検査の依頼内容の電子カルテへの表記



### 【遺伝子情報の電子カルテへの取り込み】

●電子カルテシステムからの参照イメージ

①電子カルテのインデックスをクリック

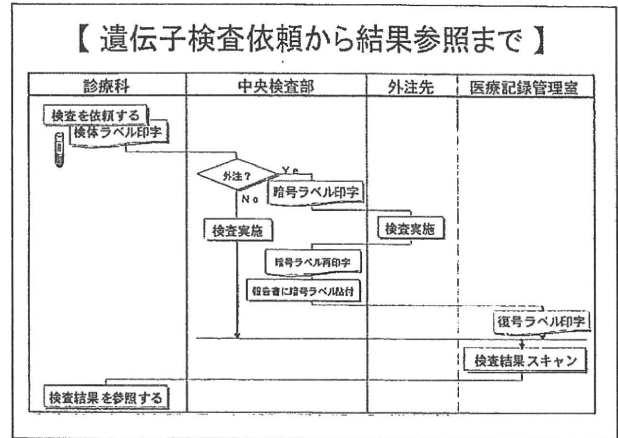
②認証OKとなれば内容表示

③伝子関連検査結果

患者氏名：日立 太郎

検査結果異常なし。

②秘匿レベルに応じてID/PW入力画面表示。レベルBのときは「電子カルテのパスワードを入力して下さい。」となります。



### 【個人情報の暗号化・復号化について】

●匿名化機能

暗号化

復号化

匿名IDを入力

匿名ID

患者番号

出力者・日時

### 【匿名化ID検索ツール】

●匿名化ID検索ツール

外注先から匿名IDで問い合わせがあった場合等の確認用(使用できる端末及び職員は限定)

# 見逃してはいけない家族性腫瘍： 本邦における母斑基底細胞癌症候群の 遺伝子変異と臨床的特徴

宮下俊之\*<sup>1</sup> 桐生麻衣子\*<sup>1</sup> 齋藤加代子\*<sup>2</sup> 杉田克生\*<sup>3</sup>  
遠藤真美子\*<sup>4</sup> 藤井克則\*<sup>4</sup>

母斑基底細胞癌症候群 (NBCCS, Gorlin 症候群) は骨格を中心とする小奇形と高発癌を特徴とする常染色体性優性遺伝疾患である。今回行った全国調査で 311 例の NBCCS 患者が報告された。欧米の報告と比べて基底細胞癌の発症率が低く (38%), 発症年齢も高い (37.5 歳) 点が注目された。また、現在までに行った 35 家系における責任遺伝子 *PTCH1* の解析の結果, 32 家系 (91%) で遺伝子欠失 (5 家系) を含む何らかの遺伝子異常が検出された。

キーワード: 癌抑制遺伝子, *PTCH1*, 基底細胞癌, 角化嚢胞性歯原性腫瘍, ヘッジホッグシグナル, 半量不全

## I. 母斑基底細胞癌症候群とは

母斑基底細胞癌症候群 (nevroid basal cell carcinoma syndrome; NBCCS) は骨格を中心とする小奇形と高発癌を特徴とする常染色体性優性遺伝疾患であり, Gorlin と Goltz によって 1960 年に報告された<sup>1)</sup>。発見者の名前をとって Gorlin 症候群, または Gorlin-Goltz 症候群とも呼ばれる。更に基底細胞母斑症候群 (basal cell nevus syndrome) と呼ばれることもある。臨床診断基準は細部が若干異なる Evans らによるものと Kimonis らによるものが報告されているが, 後者を表 1 に示した<sup>2)</sup>。本邦における発生頻度は明らかでないが, 英国では 26,000 人に 1 人という報告がある。

責任遺伝子は分泌型タンパク質であるソニックヘッジホッグ (Shh) の抑制性受容体をコードする *PTCH1* である<sup>3,4)</sup>。*PTCH1* の半量不全による Shh シグナル伝達の亢進が発症機序と考えられる。哺乳類には *PTCH1* と相同性の高い *PTCH2* が存在する。*PTCH2* に変異のある NBCCS の 1 家系が報告されている<sup>5)</sup> が, *PTCH2* のノックアウトマウスで表現型が現れない点, 変異の種類がミスセンス変異である点から, この変異が本当に NBCCS の発症に関与していると結論づけるには, 更なる症例報告が必要と思われる。更に最近, *PTCH1* の下流で Shh シグナ

ル伝達を抑制している *SUFU* 遺伝子にスプライシング変異のある NBCCS の 1 家系が報告された<sup>6)</sup>。

## II. 本邦における母斑基底細胞癌症候群の臨床的特徴

我々は厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業の一環として NBCCS の全国調査を行った。詳細は別途報告の予定であるため, 本稿ではその概略と腫瘍の発生に関して速報として述べるに留めたい。また最終の集計で若干数字が異なってくる可能性もある。

一次調査の結果, 147 施設から 311 症例の報告があった。Kimonis らの診断基準にあげられている各表現型の頻度を表 1 の括弧内に示した。大症状はすべて 1/3 以上の症例で認められた。家族歴陽性例は 40% であるため, 半数以上の症例は新規の遺伝子変異と考えられた。

NBCCS 症例に発症した腫瘍を海外の報告と比較してまとめたのが表 2 である。発症頻度が最も高い腫瘍は, 顎骨に生ずる角化嚢胞性歯原性腫瘍 (keratocystic odontogenic tumor; KCOT) である。KCOT は歯原性角化嚢胞 (odontogenic keratocyst; OKC) として嚢胞に分類されていたが, 浸潤性や再発率の高さ, 増殖活性の高さから 2005 年の WHO 分類により腫瘍として取り扱うようになった<sup>7)</sup>。孤発例に比べ NBCCS に伴う KCOT は多発する傾向があり, 再発率も高いといわれている。

NBCCS における基底細胞癌 (basal cell carcinoma; BCC) の発症は疾患名からもわかるように有名であり, 白人では天寿を全うする間には必ず発症すると言われているほど頻度が高い。しかしながら表に示すように日本人では明らかに欧米の報告より頻度が低く (38% vs. 76~80%), かつ平均発症年齢も高い傾向が認められた (37.4

\*<sup>1</sup> 北里大学医学部分子遺伝学

\*<sup>2</sup> 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

\*<sup>3</sup> 千葉大学教育学部基礎医科学

\*<sup>4</sup> 千葉大学大学院医学研究院小児病態学

連絡先: 宮下俊之 〒252-0374 相模原市南区北里 1-15-1  
北里大学医学部分子遺伝学

Tel: 042-778-8816 Fax: 042-778-9214

2010年11月18日受理

家族性腫瘍 第11巻第1号 (2011年) p.14-18



歳 vs. 20.3 ~ 21.4 歳). 症例数は少ないものの, 韓国人でも同様の傾向が認められる<sup>8)</sup>. これは皮膚癌全般に白人で発生頻度が高いという事実と一致する結果である.

生命予後の悪い髄芽腫の発生も有名であるが, 日本人でも頻度は低かった. そのほかにも, 頻度は低いものの, さまざまな腫瘍の合併がみられたが, 偶然の合併も含まれているかもしれない.

表 1. Kimonis らによる NBCCS の診断基準と出現率

大症状 2 つ, あるいは大症状 1 つと小症状 2 つを満たす場合 NBCCS と診断	
大症状	
1.	2 個以上, あるいは 20 歳以下の基底細胞癌 [38%]
2.	顎骨の歯原性角化嚢胞 [86%]
3.	3 個以上の手掌, 足底の小陥凹 [60%]
4.	大脳鎌の石灰化 [79%]
5.	肋骨異常 (二分肋骨, 癒合あるいは極端な扁平化等) [36%]
6.	第一度近親 (親, 子, 同胞, 二卵性双生児) に NBCCS をもつ [40%]
小症状	
1.	大頭症 (身長で補正後) [27%]
2.	先天奇形 (口唇口蓋裂 [8%], 前頭突出 [47%], 粗野顔貌 [37%], 両眼開離 [69%])
3.	その他の骨格異常 (Sprengel 変形 [3%], 胸郭変形 [7%], 合指症 [2%])
4.	X 線検査の異常: トルコ鞍骨性架橋 [24%], 脊椎の異常 (半椎等) [15%], 手足のモデリング欠損, 手足の火焰様透亮像 [3%]
5.	卵巣線維腫 [4%]
6.	髄芽腫 [3%]
文献 2) による. [ ] 内の数字は今回の全国調査における出現頻度.	

### III. 本邦における母斑基底細胞癌症候群の遺伝子変異

NBCCS の責任遺伝子 *PTCH1* は 24 個のエキソンからなり, ゲノム上の約 73 kb にわたる遺伝子で, アミノ酸 1,447 個からなるタンパク質をコードしている. 我々は現在までに NBCCS の 35 家系, 41 症例について遺伝子解析を行ってきた. *PTCH1* 全コーディングエキソンの塩基配列を PCR-シーケンス法で解析したところ 27 家系 (77%) で全て異なる変異が検出された (図 1). 変異の内訳は 1 ~ 4 塩基の欠失, 挿入によるフレームシフト変異が 15 家系 (43%) で最も多かった. 変異が認められた場所を図 2 に示した. エキソン 2 からエキソン 20 まで満遍なく変異が認められ, 変異のホットスポットは見られなかった. これらの所見は欧米の報告と大差ないものである. しかしながら 4 家系で見出されたミスセンス変異は膜貫通領域に集中しており, この部分は *PTCH1* タンパク質の機能に重要な役割を演じていることが示唆される (図 3). また最も 3' 側ではエキソン 20 にフレームシフト変異がみられることより, *PTCH1* タンパク質の C 末端側約 300 個のアミノ酸が欠失すると機能が失われることが示唆される.

表 2. 主な腫瘍とその発生頻度

腫瘍	報告者 (国)	度数 (あり/全体)	頻度 (%)	平均発症年齢	
Basal cell carcinoma	本研究 (日本)	56 / 148	38	37.4	
	Kimonis (米国)	71 / 90	80	21.4	
	Evans (英国)	> 20 years	33 / 45	73	
		> 40 years	19 / 21	90	
	Shanley (オーストラリア)	90 / 118	76	20.3	
	Ahn (韓国)	5 / 33	15.2		
Keratocystic odontogenic tumor	本研究 (日本)	126 / 146	86.3	19.8	
	Kimonis (米国)	78 / 105	74	17.3	
	Evans (英国)	46 / 70	66		
	Shanley (オーストラリア)	85 / 113	75	15.5	
	Ahn (韓国)	30 / 33	91		
	Medulloblastoma	本研究 (日本)	4 / 120	3.3	0 ~ 4
Kimonis (米国)		4 / 105	4	2 ~ 3	
Evans (英国)		3 / 84	4	1 ~ 4	
Shanley (オーストラリア)		1 / 118	1		
Ahn (韓国)		1 / 33	3		
Ovarian fibroma		本研究 (日本)	5 / 40	12.5	20.8
	Kimonis (米国)	9 / 52	17		
	Evans (英国)	6 / 25	24		
	Shanley (オーストラリア)	9 / 63	14		
	Ahn (韓国)	1 / 33	3		

上記の他に頻度の少ない腫瘍として髄膜腫 (4 例), その他の卵巣腫瘍 (3 例), 心臓線維腫 (2 例), 甲状腺腫瘍 (2 例) があつた. 国外の頻度は文献 2, 8, 14, 15) によつた. Kimonis らによる BCC のデータは白人に限った値である.

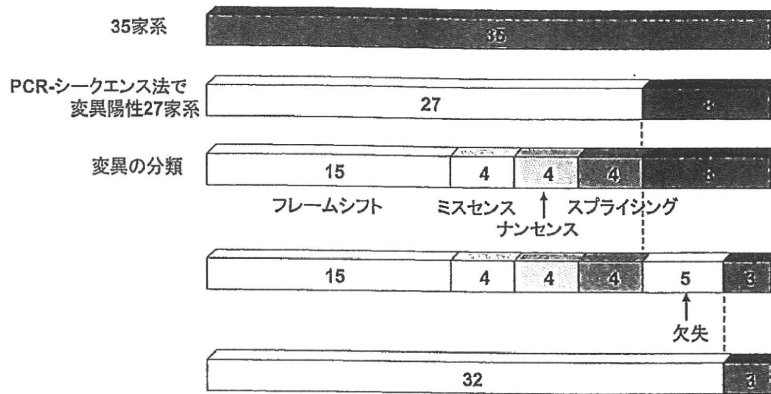


図1. NBCCSのPTCH1遺伝子解析.

全35家系を解析し, PCR-シーケンス法で27家系が変異陽性であった. この時点で変異陰性であった残る8家系のうち5家系でPTCH1遺伝子の欠失が認められたため, 結局32/35 = 91%で何らかの変異が見出された.

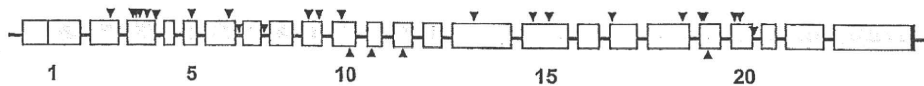


図2. 遺伝子変異の分布.

PTCH1遺伝子の各エクソン(四角)と検出された27の変異の位置(矢頭)を示した. 翻訳領域は灰色で, 非翻訳領域は白で表した. イントロン長さは実際より短く表されている. エクソン24は3'非翻訳領域なので省略した. 遺伝子欠失の5家系は含まれていない. ミスセンス変異は上向きの矢頭で, その他の変異は下向きの矢頭で表した.

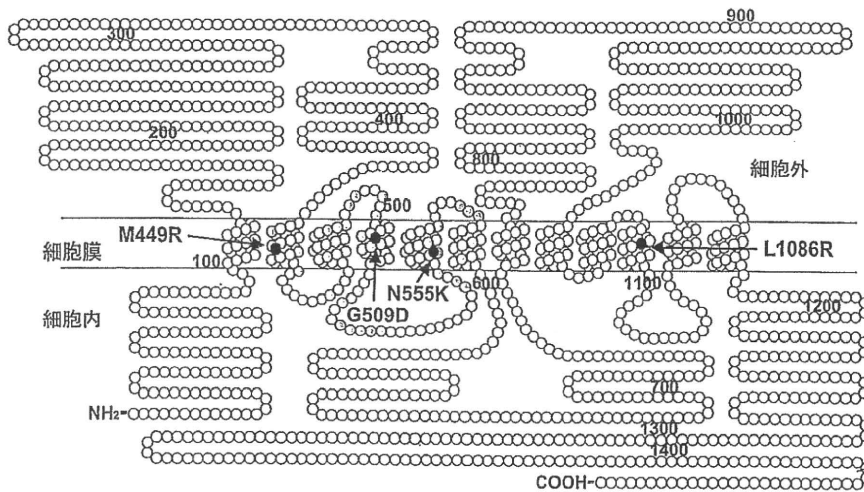


図3. ミスセンス変異の分布.

PTCH1タンパク質の構造を模式的に示した. 数字はアミノ末端から数えたアミノ酸の番号を示す. 我々が見出したミスセンス変異を黒丸で, ステロールセンシングドメインと呼ばれるいくつかのタンパク質で保存されている領域を灰色の丸で表した.

従来, 通常行われる遺伝子解析で変異陰性であった複数のNBCCS症例に対して, 積極的にコピー数解析を行った報告はない. 我々はこの時点で変異陰性であった8家系につき, PTCH1の遺伝子欠失の可能性を疑い, 高密度オリゴヌクレオチドマイクロアレイを用いてコピー数解析を行ったところ, 5家系(全家系の14%)でPTCH1遺伝子の半量欠失を検出できた(図1)<sup>9)</sup>. 欠失の範囲は最も小さいもので165 kbであり, この欠失に含まれる遺伝子はPTCH1のみであった. この症例はNBCCSがPTCH1の半量不全で発症することを証明する貴重な症例であった. 欠失は大きなもので11 Mbに及んでおり, PTCH1遺伝子を含む複数の遺伝子が欠失しており, 痙攣や重度の精神遅

動発達遅滞等, NBCCSでは通常出現しない所見が認められた. 結局, コピー数解析まで行っても遺伝子異常が見出されなかった家系は3家系であり, 遺伝子異常の検出率は91%と, 従来のいずれの報告より高いものであった.

#### IV. まとめと今後の展望

本邦における母斑基底細胞癌症候群の遺伝子変異と臨床的特徴について概説した. 今回行った全国規模のアンケート調査によって, 日本人のNBCCSでは白人と比べBCCの発症が明らかに少なく, かつ発症年齢も高いことが明らかとなった. また, 本症を扱う診療科は, 症例数の多い順

に歯科, 皮膚科, 小児科, 脳外科と多岐にわたることも明らかとなった。多臓器に病変が生じる本症の診療にあたっては, 各診療科の密接な連携が重要であると思われた。

NBCCSには年齢とともに出現する症状が少なくない。また髄芽腫は早期発見が重要であるうえ, NBCCS患者は放射線感受性が高く, 放射線照射域に一致して, 後に多数の基底細胞癌やその他の二次癌を生じるため, 放射線療法は禁忌, あるいは最小限に留めるべきであるとする報告がある<sup>10-12)</sup>。したがって若年発症の髄芽腫(特に desmoplastic subtype)の症例はNBCCSである可能性を慎重に検討する必要がある。また基底細胞癌は不必要な紫外線照射を避けることである程度予防可能である。以上の点を考慮すると, 遺伝子診断は小児においても治療, 経過観察にとってメリットが大きいと考えられる。患者の子供で親の変異がないとわかれば安心して日光を浴びることもできるし, 不要な検査を省くことも可能である。また, 臨床的にNBCCSであって通常の遺伝子解析で変異陰性の結果がでた場合は, 遺伝子欠失の可能性が高いので, 定量PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法, あるいはマイクロアレイ法等によるコピー数解析を推奨したい。

最近, Shhシグナル伝達を抑制する分子標的薬の開発が盛んであり, 一部臨床応用も始まっている<sup>13)</sup>。将来NBCCSに発症する各種腫瘍にも応用されることを期待したい。

文 献

- 1) Gorlin RJ, Goltz RW : Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib : a syndrome. N Engl J Med 1960 ; 262 : 908-912.
- 2) Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. : Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 1997 ; 69 : 299-308.
- 3) Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, et al. : Mutations of the human homolog of Drosophila *patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell 1996 ; 85 : 841-851.
- 4) Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. : Human homolog of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. Science 1996 ; 272 : 1668-1671.
- 5) Fan Z, Li J, Du J, et al. : A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. J Med Genet 2008 ; 45 : 303-308.
- 6) Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, et al. : Identification of a SUFU germline mutation in a family with Gorlin syndrome. Am J Med Genet A 2009 ; 149A : 1539-1543.
- 7) Madras J, Lapointe H : Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour. J Can Dent Assoc 2008 ; 74 : 165-165h.
- 8) Ahn SG, Lim YS, Kim DK, et al. : Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33

- affected Korean individuals. Int J Oral Maxillofac Surg 2004 ; 33 : 458-462.
- 9) Nagao K, Fujii K, Saito K, et al. : Entire *PTCH1* deletion is a common event in point mutation-negative cases with nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan. Clin Genet (in press).
- 10) Gorlin RJ : Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. Medicine (Baltimore) 1987 ; 66 : 98-113.
- 11) O'Malley S, Weitman D, Olding M, et al. : Multiple neoplasms following craniocervical irradiation for medulloblastoma in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome : case report. J Neurosurg 1997 ; 86 : 286-288.
- 12) Walter AW, Pivnick EK, Bale AE, et al. : Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. J Pediatr Hematol Oncol 1997 ; 19 : 258-262.
- 13) Rudin CM, Hann CL, Laterra J, et al. : Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1173-1178.
- 14) Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, et al. : Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. J Med Genet 1993 ; 30 : 460-464.
- 15) Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, et al. : Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. Am J Med Genet 1994 ; 50 : 282-290.

Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome: Characteristics of Clinical Manifestations and Gene Mutations in Japanese Individuals

Toshiyuki Miyashita<sup>\*1</sup>, Maiko Kiryu<sup>\*1</sup>, Kayoko Saito<sup>\*2</sup>, Katsuo Sugita<sup>\*3</sup>, Mamiko Endo<sup>\*4</sup>, Katsunori Fujii<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Molecular Genetics, Kitasato University School of Medicine

<sup>\*2</sup>Institute of Medical Genetics, Tokyo Women's Medical University

<sup>\*3</sup>Division of Child Health, Faculty of Education, Chiba University

<sup>\*4</sup>Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine

Nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS), also called Gorlin syndrome, is an autosomal dominant disorder characterized by minor anomalies and predisposition toward cancer. It is caused by mutations in the *PTCH1* gene encoding a suppressor component of a receptor complex for a secreted protein, sonic hedgehog. We performed a nation-wide surveillance of NBCCS and reviewed the findings of 311 affected individuals. The major criteria were met at frequencies ranging from 36-86% and 60% of cases were expected to have novel mutations. Of note, compared with reports from Western countries, the frequency of basal cell carcinoma (BCC) was much smaller in Japanese (38%) and the mean age of onset of BCC was much younger (37.5 years). Mutational analyses demonstrated that 91% of the NBCCS families carried *PTCH1* mutations including large deletions. Clinical diagnosis of NBCCS is not always easy because

some of the NBCCS phenotypes develop with age. Therefore, early genetic testing is advisable for the early detection of tumors and for the protection of BCCs.

**Key words** : tumor suppressor gene, *PTCH1*, basal cell

carcinoma, keratocystic odontogenic tumor, hedgehog signaling, haploinsufficiency

(J Fam Tumor 2011 ; 11 : 14-18)

✳

主題 関連
----------

## 遺伝子診療と倫理

福嶋 義光<sup>1) 2)</sup>

**要旨** ゲノム情報・遺伝情報は、① 生涯変化しない情報(不変性)、② 将来を予測しうる情報(予測性)、③ 血縁者も関与しうる情報(共有性)であるため、医療の世界に新たな倫理的問題が提起されており、診療の場において、遺伝情報を取り扱う場合には、遺伝カウンセリングの実施が求められる。遺伝性消化器疾患の場合、患者の確定診断は、他の血縁者の発症前診断、早期発見のためのスクリーニング検査の開始に結びつけられるものであり、積極的にその情報を血縁者に伝えるべきである。そのためには適切な遺伝カウンセリングを提供することが必要であり、遺伝子医療部門あるいは臨床遺伝専門医との連携が望まれる。

**Key words:** 遺伝カウンセリング 臨床遺伝専門医 認定遺伝カウンセラー  
全国遺伝子医療部門連絡会議 発症前診断

### はじめに

“遺伝子診療”は、遺伝子解析技術により得られた情報を診療に活かす取り組みである。消化器疾患においても、原因遺伝子が明らかにされた遺伝性消化管疾患が増加しており、これらの疾患においては、患者および血縁者の遺伝子を解析することにより、より適切な治療、予防に結びつけることができるかと期待される。

一方、ゲノム情報・遺伝情報は、① 生涯変化しない情報(不変性)、② 将来を予測しうる情報(予測性)、③ 血縁者も関与しうる情報(共有性)であるため、医療の世界に新たな倫理的問題が提起されており、診療の場において、遺伝情報を取り扱う場合には、遺伝カウンセリングの実施を考慮する必要があるとされている。

本稿では、遺伝子診療に関係するガイドラインを紹介し、遺伝子診療には必須の遺伝カウンセリングについてわが国の現状と展望について述べる。

### 各種ガイドラインの制定

わが国においては、個人情報保護法が2005年4月に全面施行されたことに伴い、厚生労働省では「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を告示した。個人情報の中でも遺伝情報は特殊であることから、ガイドラインの10番目の項目に“遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い”を設け、“医療機関等が、遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識をもつ者により、遺伝カウンセリングを実施する”必要があると記載されている(Table 1)。

### 遺伝子診療に必須の遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングとは、遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人(クライアント)に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し、行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後(再発危険率)などの適切な情報を提供し、支援する医療行為である。遺伝カウンセリングにおいては、クライアントと遺伝カウンセリング担当者との良好な信頼関

1) 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座  
(☎ 390-8621 松本市旭3丁目1-1)  
2) 同 附属病院遺伝子診療部

Table 1 遺伝情報を診療に活用する場合の取扱い

遺伝学的検査等により得られた遺伝情報については、本人の遺伝子・染色体の変化に基づく体質、疾病の発症等に関する情報が含まれるほか、その血縁者に関わる情報でもあり、その情報は生涯変化しないものであることから、これが漏えいした場合には、本人及び血縁者が被る被害及び苦痛は大きなものとなるおそれがある。したがって、遺伝学的検査等により得られた遺伝情報の取扱いについては、UNESCO 国際宣言及び関係団体等が定めるガイドラインを参考とし、特に留意する必要がある。

また、検査の実施に同意している場合においても、その検査結果が示す意味を正確に理解することが困難であったり、疾病の将来予測性に対してどのように対処すればよいかなど、本人及び家族等が大きな不安を持つ場合が多い。したがって、医療機関等が、遺伝学的検査を行う場合には、臨床遺伝学の専門的知識を持つ者により、遺伝カウンセリングを実施するなど、本人及び家族等の心理社会的支援を行う必要がある。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf> (2010年8月9日現在)。(医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン。平成22年9月17日改正 厚生労働省より一部改変して転載)。

係に基づき、様々なコミュニケーションが行われ、この過程で心理的・精神的援助がなされる(遺伝学的検査に関するガイドライン、<http://jshg.jp/resources/date/10academies.pdf>)。

適切な遺伝カウンセリングを実施することにより、多くの遺伝子診療に関係する倫理的問題が解消される。通常の診療行為の中で、鑑別診断、除外診断、あるいは確定診断を目的として、遺伝学的検査が行われる機会が増加してきている。このような場合、当然のことながら、検査前のインフォームドコンセントにおいて、遺伝学的検査の目的・意義や検査結果が及ぼす本人および家族・血縁者への影響についての説明なども行われるべきである。診療の一環として行われる遺伝学的検査であっても、遺伝学的に診断をすることは家系全体を診断するという意味を含んでいるので、遺伝学的検査を実施する医師は十分に遺伝カウンセリングの要点を理解し、必要に応じて、後述する臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーらと連携をとり、適切な遺伝カウンセリングを提供することが望まれる。

## 遺伝子診療体制の整備

従来、わが国においては遺伝学的検査や遺伝カウンセリングを行う遺伝子診療のシステム作りが遅れていることが指摘されていたが、2000年4月に文部科学省に正式に認められた信州大学をはじめとして、これらの指針・ガイドラインが制定されたのを契機に、ほとんどの大学病院などの特定機能病院に遺伝子診療部(department of clinical genetics)が設立されるなど、全国的に遺伝子診療の基盤整備が進められている。

全国遺伝子医療部門連絡会議(<http://www.idenshiiryoubumon.org/>)は、全国の大学病院などの高度医療機関において遺伝子医療(遺伝学的検査・遺伝カウンセリングなど)を実践している部門の代表が集う会議であり、2003年から毎年開催されている。2010年10月現在、86医療施設(大学病院:74施設、その他:12施設)が登録し、遺伝子医療の抱える様々な問題について検討を重ねている。

## 遺伝子診療を支える人材の育成

日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会では、遺伝カウンセリング担当者を養成するために、医師を対象としたものとして、臨床遺伝専門医制度(<http://jbmjg.org/>)、非医師を対象としたものとして、認定遺伝カウンセラー制度(<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>)を運営しており、わが国の遺伝子診療を支える人材育成に努めている。消化器を専門とする医師が、遺伝性消化器疾患の患者・家族に遭遇した場合には、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなどと連携をとり、適切な遺伝カウンセリングを提供することが望まれる。

## 遺伝学的検査・遺伝カウンセリングが必要な患者・家族への対応

わが国では、発端者の診断・治療に当たっている主治医が様々な遺伝に関する情報提供を患者・家族に行っていると考えられるが、遺伝子診療で最も重要な遺伝カウンセリングは、単なる情報提供だけではなく心理的・精神的・社会的サポート



を行うことである。遺伝カウンセリングを行おうとする医師は専門分野だけの知識ではなく、幅広い遺伝医学の知識を身に付け、遺伝情報の特殊性と倫理的問題を理解し、患者の心理的・精神的・社会的サポートが可能となるような診療体制を構築したうえで遺伝カウンセリングを行う必要がある。

特に、遺伝性消化器疾患の場合、既に発症している患者の確定診断がなされると、その情報は同一家系内の血縁者の健康管理に役立てられることが多い。すなわち、まだ発症していない健康な人を対象に発症前診断を行い、もし陽性という結果が得られた場合には、早期診断のための定期的スクリーニングが開始される。患者の血縁者には積極的にその家系の遺伝情報を伝えるべきであるが、患者の主治医が血縁者にアプローチすることは容易なことではない。遺伝子医療部門、あるいは臨床遺伝専門医との連携が望まれるゆえんである。

## Summary

### Clinical Genetics and Ethical Issues

Yoshimitsu Fukushima <sup>1)2)</sup>

We have to resolve several new ethical issues when we use genomic and genetic information about a patient, because ① it is unchangeable throughout the lifetime of the patient, ② possibly predictive, and ③ possibly shared with relatives. Genetic counselling should be provided when the genetic information is used in clinical practice.

If a patient receives definite diagnosis of hereditary GI (gastrointestinal) tract disease by genetic testing, the genetic information about the patient is useful for presymptomatic testing of relatives. Thus, the GI tract specialist should refer the relatives of such patients to the department of clinical genetics or clinical geneticists.

1) Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

2) Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan

## 「今月の症例」症例募集

「今月の症例」は毎号本誌の冒頭を飾っていますが、X線、内視鏡写真など形態学的所見が読めるようにきちんと撮影されている症例の掲載を目的としています。珍しい症例はもちろん、ありふれた疾患でも結構ですから、見ただけで日常診療の糧となるような症例をご投稿ください。

**投稿規定** 原則として1症例につき3頁以内におさまるように、症例のあらましとX線、内視鏡、超音波、CT、病理などの画像とその読影ポイントをまとめてください(写真10枚程度、文章1,000字程度)。

典型例では文献は必要ありませんが、比較的珍しい症例では2~3編の文献をつけてください。

要旨、英文抄録は不要です。

**送付先** ☎ 113-8719

東京都文京区本郷1丁目28-23

医学書院「胃と腸」編集室

「今月の症例」係

**採否と論文掲載** 編集委員会で採否を決定し、採用順に掲載します。

「胃と腸」編集委員会

日本臨牀 68 卷 増刊号 8 (2010 年 8 月 20 日発行) 別刷

# 遺伝子診療学(第2版)

—遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望—

序 文  
—遺伝子診療学とは—

福嶋義光

## 序 文

### —遺伝子診療学とは—

福岡義光

‘遺伝子診療’を遺伝子解析技術により得られた情報を診療に活かす取り組みであると考え、‘遺伝子診療学’は、遺伝子診療の基盤を構築し、これを開発・発展させる学問であると定義することができる。本誌の‘各論’を見ていただければ明らかなように、今や遺伝子診療はほとんどすべての医学・医療の領域に関係しており、今後更に広く深く浸透していくことは間違いない。各分野における遺伝子診療を真により良い医療の提供のためのものとするには、遺伝子診療を単なる技術とその分野への応用にとらえるのではなく、以下に述べる各分野の遺伝子診療に共通する‘総論’の部分をしっかり理解しておく必要がある。

#### 1. 遺伝医学の系統的理解

従来、遺伝学的知識が医療の場で利用されるのは、染色体異常症や先天代謝異常などの小児科領域、あるいは極めてまれで重篤な遺伝疾患に限られる傾向があった。しかし、ヒトゲノム解析研究の爆発的進展により、数多くの疾患の発症に関連する遺伝子が単離され、種々の遺伝学的検査が可能になってきたことから、遺伝医学はすべての医学・医療領域の‘共通言語’として理解しておく必要が生じている。

遺伝学的検査により明らかにされる遺伝情報(genetic data)は、

- (1) 生涯変化しない情報(不変性),
- (2) 将来を予測しうる情報(予測性),
- (3) 血縁者も関与しうる情報(共有性),

であるため、その扱いは通常の臨床情報とは異なり、特別な配慮が求められる。我が国では特に遺伝情報を臨床の場でどのように扱うかについての教育、

---

Yoshimitsu Fukushima: Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine  
信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座

すなわち臨床遺伝学教育が不十分であるため、本誌では、‘総論’の最初に、‘遺伝子診療を理解するための遺伝医学の基礎’の項を設け、それぞれの分野の専門家に執筆していただくことにした。

## 2. 遺伝子解析の分類と定義

DNAやRNAを解析する検査は、我が国では一般に‘遺伝子検査’と呼ばれているが、この‘遺伝子検査’には、様々なものが含まれているため、遺伝子解析技術を用いた検査については、明確な分類と定義がなされる必要がある。

日本臨床検査標準協議会では、これまで用いられてきた‘遺伝子検査’の用語を(1)病原体遺伝子検査、(2)体細胞遺伝子検査、(3)遺伝学的検査の3つに分類し、(1)-(3)を‘遺伝子関連検査’として総称することを提唱している。

### (1) 病原体遺伝子検査(病原体核酸検査)

ヒトに感染症を引き起こす外来性の病原体(ウイルス、細菌など微生物)の核酸(DNAあるいはRNA)を検出・解析する検査。

### (2) 体細胞遺伝子検査

癌細胞特有の遺伝子の構造異常などを検出する遺伝子検査および遺伝子発現解析など、疾患病変部・組織に限局し、病状とともに変化しうる一時的な遺伝子情報を明らかにする検査。

### (3) 遺伝学的検査(生殖細胞系列遺伝子検査)

単一遺伝子疾患、多因子疾患、薬物などの効果・副作用・代謝、個人識別にかかわる遺伝学的検査など、ゲノムおよびミトコンドリア内の原則的に生涯変化しない、その個体が生来的に保有する遺伝学的情報(生殖細胞系列の遺伝子解析より明らかにされる情報)を明らかにする検査。

遺伝子診療の基盤を確立するためには、遺伝子解析技術をどのようなサンプルを用いて、何を目的として行うのかを明確にしたうえで、議論を進める必要があり、遺伝子解析の分類と定義についての共通認識は極めて重要である。

## 3. 研究から診療への課題

ゲノム科学研究の進展により、種々の遺伝子解析技術が開発され、これらの技術を医学研究に応用することにより、新しい診断法、治療法、予防法が生まれており、あらゆる医学・医療の領域において、遺伝子関連技術の臨床応用が、

研究の時代から診療の時代に移り変わりつつある。

一方、新しい遺伝子解析技術を診療に応用する場合には、次に示すACCEの4点を考慮すべきであることがACCEモデルとして国際的に提唱されている。

A(analytical validity: 分析的妥当性): 検査法が確立し、再現性の高い結果が得られるなど精度管理が適切である。

C(clinical validity: 臨床的妥当性): 検査結果の意味付けが明確である。すなわち感度、特異度、陽性的中率などが明らかにされている。

C(clinical utility: 臨床的有用性): その検査結果により、今後の見通しについての情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど臨床上のメリットがある。

E(ethical legal and social issues: 倫理的法的社会的問題): 遺伝情報が明らかにされたことにより、被検者が就職、結婚、保険加入など、その病気以外のことで差別を受けることがないかどうかなど倫理的法的社会的問題がないことを確認する。

このACCEモデルは、遺伝子関連技術を臨床応用する際には、検査の精度を確認し、検査の意義を明確にし、検査結果を適切に用いることが必要であることを表している。各臓器別の専門領域において、遺伝子関連技術の臨床応用は必須なものになることは間違いないが、上記ACCEモデルをそれぞれの専門領域ごとに設定することは困難である。

‘総論8. 研究から診療に向けた社会的基盤整備’の項に記載されているように、現在、日本臨床検査医学会、日本臨床検査標準協議会、日本衛生検査所協会などの臨床検査関連団体、および日本人類遺伝学会、日本遺伝カウンセリング学会、全国遺伝子医療部門連絡会議などの遺伝医学関連団体では、遺伝子診療の社会的基盤整備に関する取り組みを行っているので、その重要性について、多くの方々に理解していただきたいと考えている。

# Double primary adenocarcinomas of the jejunum and descending colon with lung metastases presenting rare immunohistochemical phenotypes: a case report

Hiroaki Nozawa<sup>a</sup>, Yoshinao Yamada<sup>a</sup>, Yasuhiko Muto<sup>a</sup>, Junji Endo<sup>b</sup>, Masahiro Asakage<sup>a</sup>, Teruaki Oka<sup>c</sup>, Yoichi Furukawa<sup>d</sup> and Masami Arai<sup>e</sup>

We report a male patient with double advanced tumors in the jejunum and descending colon and multiple lung tumors. The intestinal cancers were surgically resected. Immunoprofiling of the specimens revealed a rare phenotype: the jejunal cancer was positive for cytokeratin (CK) 7, partially positive for CK20, and Cdx-2-negative, whereas the colon cancer was CK7(+), CK20(-), and Cdx-2(-). Biopsied lung tumor was diagnosed as tubular adenocarcinoma, and CK7(+)/CK20(+)/Cdx-2(-). Together with clinical information, we deduced that the jejunal adenocarcinoma had presumably metastasized to the lung. Moreover, postoperative oxaliplatin, including chemotherapy, significantly reduced the lung metastases, suggesting that this regimen is a promising treatment option for advanced small bowel adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:228–233 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

## Introduction

Simultaneous development of tumors in multiple organs is an uncommon situation, and it is often difficult to differentiate primary and metastasized cancers and to determine a treatment strategy.

We present a rare case of jejunal and colon cancers together with multiple lung tumors detected at the same time. Immunohistochemical evaluation of three known markers, cytokeratin (CK) 7, CK20, and Cdx-2 was useful for diagnosing double primary intestinal cancers and determining that the lung lesions originated from the jejunal tumor. In addition, the lung metastases responded to oxaliplatin-based chemotherapy, suggesting that this new drug, frequently used for colorectal cancers, might also be effective for small bowel adenocarcinomas (SBAs).

## Case report

A 55-year-old Japanese male patient with neither a past medical history or family history of cancer suffered from anemia (hemoglobin: 11.3 g/dl) in January 2004. With positive occult blood in the stool, he underwent both gastroscopy and total colonoscopy examinations that revealed no significant findings. As anemia was progressively getting worse, he was further examined by computed tomography (CT) in December 2006, demonstrating

*European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010, 22:228–233

**Keywords:** colon cancer, immunohistochemical staining, metastasis, oxaliplatin, small bowel adenocarcinoma

Departments of <sup>a</sup>Surgery, <sup>b</sup>Internal Medicine, Odaira Memorial Tokyo Hitachi Hospital, Yushima, Bunkyo-ku, <sup>c</sup>Department of Pathology, Kanto Central Hospital, Kamiyoga, Setagaya-ku, <sup>d</sup>Human Genome Center, Institute of Medical Sciences, The University of Tokyo, Shirokanedai, Minato-ku and <sup>e</sup>Familial Cancer Center, The Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research, Ariake, Koto-ku, Tokyo, Japan

Correspondence to Dr Hiroaki Nozawa, MD, PhD, Department of Surgery, Odaira Memorial Tokyo Hitachi Hospital, Tokyo 113-0034, Japan  
Tel: +81 3 3831 2181; fax: +81 3 3837 5916; e-mail: hiroanozawa-gi@umin.ac.jp

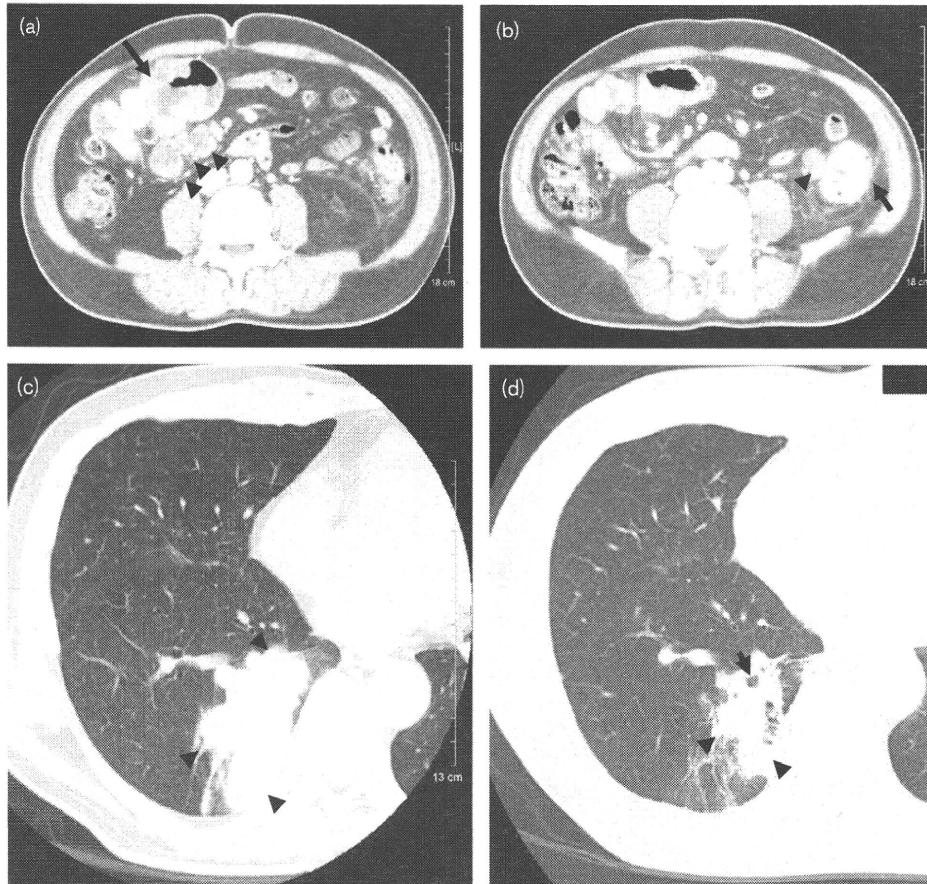
Received 13 June 2008 Accepted 29 July 2008

a couple of masses accompanied by regional lymphadenopathy in the right upper and left lower abdomen, respectively (Fig. 1a, b). Meanwhile, a roentgenogram and CT scans of the chest revealed mass lesions in the S5 and S10 of the right lung (Fig. 1c; data not shown). By colonoscopy, an obstructive large tumor was found in the descending colon near the sigmoid descending junction. Biopsied specimens from the tumor showed adenocarcinoma.

The patient was admitted on 5 February 2007 for further evaluation and treatment of these lesions. Physical examination revealed two palpable hard tumors in the right upper and left lower abdomen that corresponded to the mass lesions of CT images. Laboratory studies upon admission showed anemia (hemoglobin 8.5 g/dl), slightly elevated C-reactive protein of 0.97 mg/dl, and mildly reduced albumin in the serum (3.4 g/dl). Serum tumor markers, carcinoembryonic antigen, and cancer antigen 19–9, were significantly elevated (23.3 ng/ml and 24 966 U/ml, respectively). Liver and renal functions were within normal ranges and the urine sample was also normal. As patient's bowel obstructive symptoms rapidly progressed, we placed a decompression tube through the anus on day 3 after admission. A small bowel flow-through study revealed a narrow lesion (8 cm in length) approximately 30 cm from the Treitz's ligament.



Fig. 1



Contrast-enhanced computed tomography (CT) scan images of the abdomen and chest. (a) An approximately 8-cm sized mass (arrow) with many swollen regional lymph nodes (arrowheads) was revealed on the scanning of the upper abdomen, which was later diagnosed as jejunal cancer. (b) Another mass (arrow) accompanied by marked lymphadenopathy (arrowhead) was found in the descending colon on a CT scan at a lower level. (c) Chest CT scan unveiled a cluster of masses in the S10 of the right lung (arrowheads). (d) A follow-up CT image at the same scan level exhibited shrinkage of the lung tumors (arrowheads) after 14 cycles of FOLFOX-4.

The patient underwent laparotomy on 6 March 2007. We found a tumor of approximately 8 cm in size in the jejunum, directly invading the transverse colon and the greater omentum. In addition to these lesions, another tumor of a similar size existed in the descending colon, penetrating the serosa. At the same time, combined resections of the jejunum, transverse colon, and descending colon with regional mesenteric lymphadenectomy were carried out. Postoperative bronchofiberscopy visualized protruding tumors in the B10 bronchiole of the right lung, one of which was biopsied. The bronchiole was also washed selectively and aspirated material was subjected to cytological examinations.

As the first-line chemotherapy, FOLFOX-4 regimen (oxaliplatin 85 mg/kg body weight; day 1 and intravenous levofolinate 100 mg/kg; 5-fluorouracil 400 mg/kg bolus; and 600 mg/kg continuous infusion over 22 h, days 1–2 every 2 weeks), started in early April 2007, which resulted

in the regression of the lung tumors (Fig. 1d) accompanied by marked decrease in serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 19-9 levels; however, chemorefractory tumors in the liver and intraperitoneal nodules were disclosed by repeated CT scans (data not shown) accompanied by elevated tumor markers. These lesions were not downsized by additional bevacizumab administration. We switched the regimen to FOLFIRI (intravenous irinotecan 150 mg/kg on day1 in place of oxaliplatin in FOLFOX) in December 2007, which could not inhibit disease progression. The patient died on 8 July 2008.

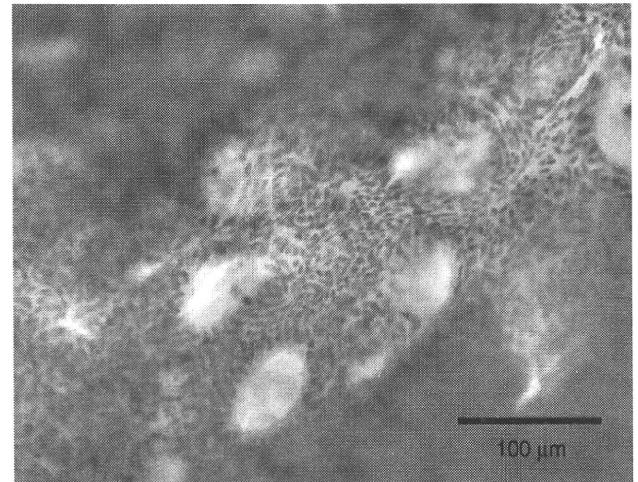
### Histopathology

Both the descending colon tumor and jejunal tumor were macroscopically ulcerated type-2 tumors (data not shown). For histological analysis, specimens were taken from the descending cancer, jejunal cancer, and biopsied lung tumor, fixed in 10% formaldehyde, and embedded in paraffin blocks. Three-micrometer sections of blocks

were stained with hematoxylin and eosin. The two intestinal cancers were diagnosed as well-differentiated adenocarcinoma with remarkable lymphatic and venous permeations (Fig. 2a, b). The biopsied lung specimen was also a well-differentiated adenocarcinoma (Fig. 2c). Consistently, bronchial brush cytology disclosed abundant adenocarcinoma cells in tubular formation (Fig. 3).

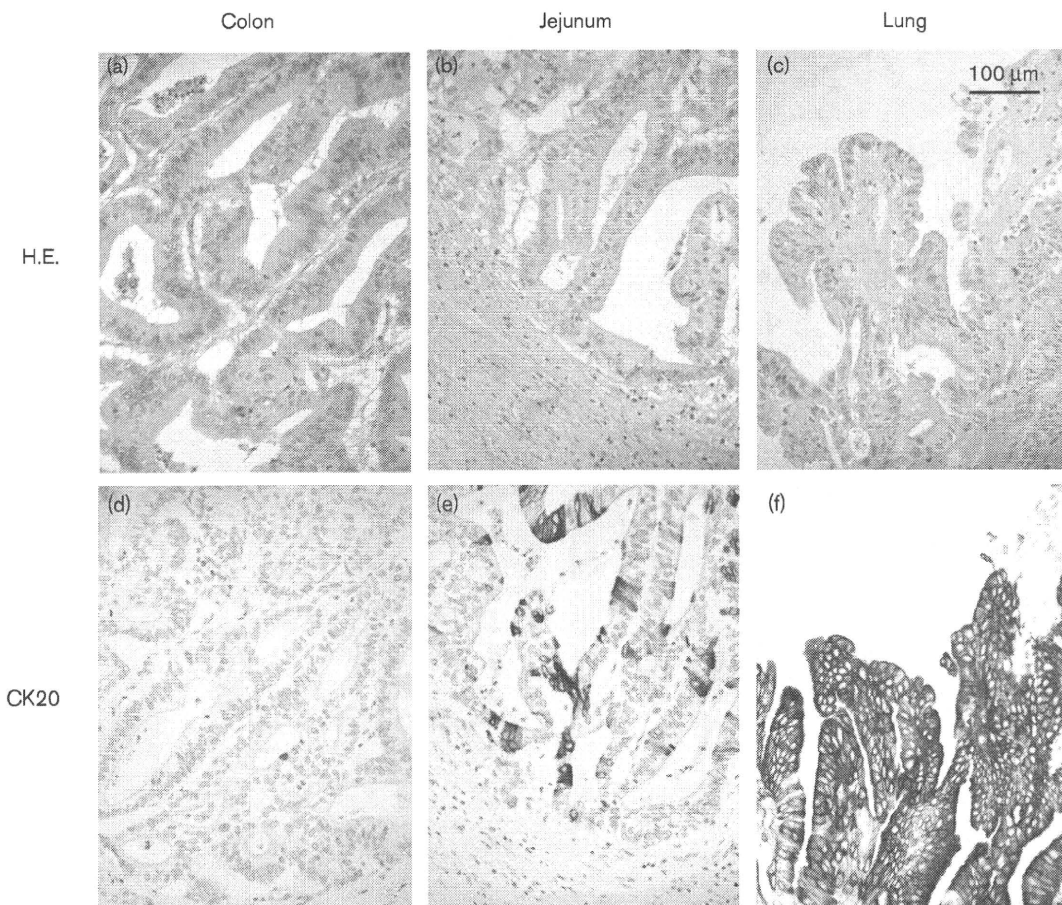
Immunohistochemical staining for CK7 and CK20, and Cdx-2 was carried out using the streptavidin-biotin complex method. The antibodies were mouse anti-human CK7 monoclonal antibody (DAKO, Carpinteria, California, USA; clone: OV-TL 12/30, dilution 1:1200), mouse anti-human CK20 monoclonal antibody (DAKO; clone: Ks 20.8, dilution 1:40), and mouse anti-human Cdx-2 monoclonal antibody (BioGenex Laboratory, San Ramon, California, USA; clone: Cdx-2-88, dilution 1:40). Cytoplasmic CK7 was positive in all the specimens (data not shown). In contrast, immunoreactivity against CK20 was found throughout the lung tumor and partially

Fig. 3



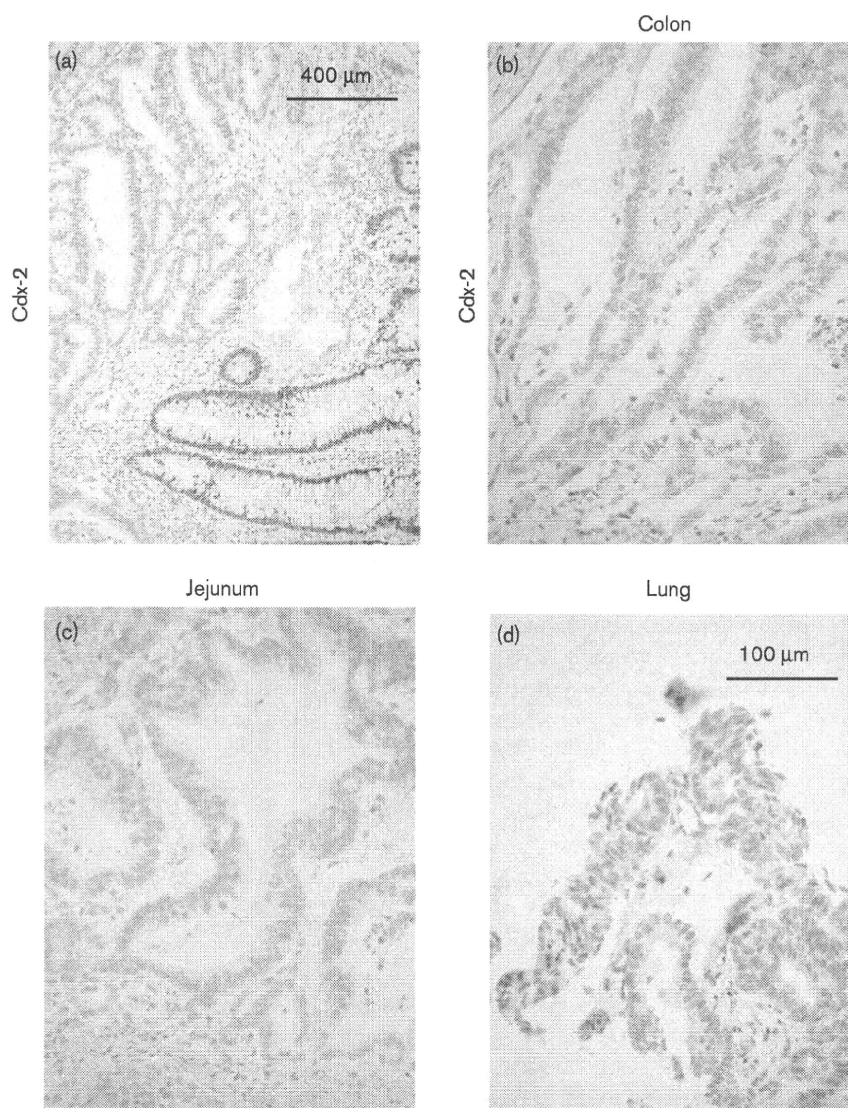
Brush cytology of the B10 bronchiole revealed adenocarcinoma cells forming a tubular structure ( $\times 400$ ).

Fig. 2



Histological appearance of resected and biopsied specimens. Representative pictures of hematoxylin and eosin (HE) staining (a–c) and CK20 staining (d–f) of the descending colon (a, d), jejunal (b, e), and metastasized lung cancers (c, f) of nearby sections are shown. Original magnification:  $\times 400$ .

Fig. 4



Cdx-2 staining of resected and biopsied specimens. (a) Cdx-2 protein was expressed only in the normal colonic mucosa ( $\times 100$ ). (b–d) In contrast, no nuclear anti-Cdx-2 immunoreactivity was observed in the descending colon adenocarcinoma, jejunal adenocarcinoma, and metastasized lung adenocarcinoma that correspond to the areas shown in Fig. 2 ( $\times 400$ ).

observed in the jejunal cancer, whereas no obvious positive staining was detected in the descending colon cancer (Fig. 2b–f). Nuclear Cdx-2 was positively stained in the normal epithelium of the colon and jejunum (Fig. 4a data not shown), whereas Cdx-2 expression was completely lost in all the resected or biopsied tumors (Fig. 4b–d).

### Genetic analysis

Genomic DNA was purified by proteinase K digestion and phenol–chloroform extraction from fresh frozen tissue of the resected descending colon and jejunal cancers. We analyzed exons 5–8 of the *p53*, the mutation cluster region of the *Apc*, codon 12, 13, and 62 of the *k-ras*,

and codon 600 of the *Braf* gene by direct sequencing. No genetic abnormalities were, however, detected in any of these genes, both in the descending colon and jejunal cancers (data not shown). Microsatellite instability (MSI) was also evaluated using seven markers: BAT40, BAT25, BAT26, TGFBR2, D5S346, D2S123, and D17S250. Both the intestinal tumors showed uniformly negative MSI at all the loci tested (data not shown); hence they were diagnosed as microsatellite stable (MSS), according to the National Cancer Institute's guidelines [1].

### Discussion

SBA is rare in the general population, with an incidence of about two cases per 100 000 people annually worldwide

[2]. The risk of developing SBA increases by 28-fold to 500-fold in patients with Crohn's disease and hereditary colorectal cancer syndromes such as hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) and Peutz–Jegher syndrome [3]. Our patient, however, did not meet the Amsterdam criteria II for HNPCC or manifest any clinical findings or family history of malignancies suggesting Crohn's disease or Peutz–Jegher syndrome. According to an etiological study, small bowel cancer increases the risk of metachronous development of colorectal cancer by three-fold to four-fold, and *vice versa* [4]; however, there have been only a limited number of reported cases of synchronous SBA (excluding carcinoma of the ampulla of Vater) and colorectal cancer in the last decade [5–8]. Our patient seems to fall into this uncommon category by definition, although there must have been a slight delay in genesis between the two intestinal cancers, as explained below.

On the basis of patient's clinical history, anemia and positive occult blood in the stool without notable lesions in the total colon must have been caused only by the then occult jejunal cancer. This and a second primary cancer of the descending colon seemed to progress rapidly in a short period. Multiplicity of the tumors in the right lung hinted at metastases. In addition, routine hematoxylin and eosin staining of the biopsied specimen of one of the lung tumors and bronchial brush cytology revealed tubular adenocarcinoma cells, highly suggestive of metastases from either of the intestinal cancers. In contrast, similarities in gross and microscopic findings between the descending colon and jejunal cancers confounded the identification of the origin of the lung metastases in our patient. Genetic analyses were not informative for this purpose. After palliative resection of the two intestinal cancers, we considered that postoperative therapies should chiefly target the unresectable lesions in the lung. Toward this end, we performed immunohistochemical studies.

CK7, CK20, and Cdx-2 were selected as markers for immunoprofiling; CK7 and CK20 are a set of markers recommended when seeking an unknown primary site of adenocarcinoma [9], whereas Cdx-2 is a typical marker for adenocarcinoma of intestinal origin [10]. CK7 was uniformly expressed in all the tumors of the three organs. In contrast, CK20 expression was not observed in the colon cancer but was detected in a limited population of the jejunal adenocarcinoma cells and in the whole biopsied lung cancer. From these immunostaining results, we envisaged that the B10 tumor of the right lung was presumably disseminated from CK20-positive cells of jejunal cancer. The CK7(+)/CK20(–) profile of the descending colon cancer in our case does not match the earlier observations that colorectal adenocarcinomas lack CK7 expression in 96%, and reciprocally positive CK20 labeling in 96% of the cases [11,12]. In this context, McGregor *et al.* [13] described that colorectal cancer with high-MSI was more likely to be negative for CK20

expression than MSS colorectal cancer (32 vs. 9%); however, the descending colon cancer was MSS. SBAs showed distinct staining phenotypes from colorectal cancers; an immunohistochemical study reported that all SBAs ( $n = 24$ ) were CK7 positive whereas anti-CK20 immunoreactivity was either positive (67%) or negative (33%) [11]. Given that only 2% of primary lung adenocarcinoma is positive for CK20, according to a study by Dennis *et al.* [9], the positive CK20 staining in the lung tumor suggested that primary lung cancer was rather unlikely in the current case. Furthermore, we confirmed that the intestinal tumors did not express chromogranin A, a marker used widely for neuroendocrine tumor (data not shown) [14]. Finally, Cdx-2 expression was absent in all tumors except normal intestinal mucosa in our case. In general, 75–90% of colonic cancers and 60% of SBAs stained positive for Cdx-2 [15–17], whereas its reduced expression in colorectal cancer was associated with poor differentiation or high-MSI [17–19]. As in descending colon cancer, jejunal cancer was diagnosed as well-differentiated adenocarcinoma with an MSS profile; therefore, our case had double intestinal cancers of extremely rare immunophenotype and genotype. Cdx-2 is a homeobox transcription factor that controls the proliferation and differentiation of intestinal epithelial cells [20]. Recent experiments elucidated that Cdx-2 functions as a tumor suppressor in cancer progression in mice [21,22]. Tumor-specific loss of Cdx-2 might confer aggressive phenotypes to adenocarcinoma cells in both intestinal tumors, leading to rapid dissemination of the disease in the current case.

Unlike metastatic colorectal cancer, no standard therapies against advanced SBA have been established because randomized controlled studies are difficult to conduct for this uncommon disease entity [3,23]. Historically, many different chemotherapy regimens have been applied for SBAs, mainly by the extrapolation of their outcomes in other gastrointestinal tumors, especially colorectal cancer [24]. As FOLFIRI and FOLFOX regimens have been proven to show considerable antitumor activity in colorectal cancer, irinotecan and oxaliplatin would be candidate chemotherapeutic drugs for SBA [25]. In fact, Polyzos *et al.* [26] reported three advanced SBA patients treated with irinotecan, two of whom showed a minor response. Fishman *et al.* [24] mentioned that irinotecan-based chemotherapy achieved overall response rates of 41.6% (five of 12 SBA patients). In contrast, the effectiveness of oxaliplatin against SBAs remains unknown; in the same study by Fishman *et al.* [24], no response was observed in four SBA patients who received oxaliplatin-including chemotherapies. A first anecdotal case report appeared in 2005 describing that one of three patients with SBA showed a partial response to FOLFOX-4 in the first-line setting [27]. Later, Eigenbrod *et al.* [28] described a case of multiple liver metastases from SBA that responded to FOLFOX-6. Recently, Baichi *et al.* [29]