

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名：〇〇学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名：〇〇の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（日本臨床、73(増刊号 6),2015:131-135に掲載）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（貧血、低蛋白血症、悪性腫瘍合併例は外科的手術が必要になるため重症と考えられる）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

若年性ポリポーシス症候群

○ 概要

1. 概要

若年性ポリポーシス症候群(JPS)は消化管に過誤腫である若年性ポリープが多発する常染色体優性遺伝の疾患である。若年性ポリープの「若年性」は発症年齢を意味するわけではなく、ポリープの形態を表している。若年性ポリープは、周囲と同一の正常組織成分が過剰増殖する過誤腫の形態をとる。密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を呈し、炎症細胞浸潤を伴う。ポリープの表面は平滑で、粘液が充満し嚢胞状に拡張した腺管が粘膜固有層に広がる。筋線維や腺腫に通常認められる細胞増殖の形態は若年性ポリープでは認められない。介在粘膜に炎症・浮腫は基本的には認めないが、ポリープが密生する部分には認められることもある。ほとんどの症例が20歳までにポリープを発症するが、ポリープ数は生涯で5個～200個程度であり、症例によって異なる。全消化管型、大腸限局型、胃限局型、新生児・乳児期症型に分類されている。

2. 原因

Bone morphogenetic protein (BMP)/SMAD シグナル経路に関わる *SMAD4* 遺伝子あるいは *BMP receptor 1A (BMPRI1A)* 遺伝子の生殖細胞変異をそれぞれ JPS の 20～30% ずつに認める。*SMAD4* 遺伝子変異を有する症例の約 20% にオスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症:HHT)を合併し、複合 JPS/HHT 合併症候群と呼ばれている。

3. 症状

若年性ポリープは粘膜筋板筋繊維の増生が見られないため脆弱で、ポリープ全体または一部の脱落により出血を来す。ポリープが多発する場合には蛋白漏出性胃腸症に伴う低蛋白血症、低栄養を来すこともある。ポリープ増大による腸重積を来すこともある。若年性ポリープは良性であるが、悪性化することもある。

4. 治療法

根治的な治療はないが、出血予防のために若年性ポリープの内視鏡的摘除が行われる。内視鏡的に浸潤癌が疑われる場合や出血や低栄養など重症合併症例では外科手術が行われる。多数の若年性ポリープを有する場合にも発癌リスク軽減のために外科手術が勧められる。

5. 予後

JPSにおける消化管癌の推定生涯リスクは9-50%と報告されている。出血や蛋白漏出性胃腸症については内視鏡的または外科的治療により対応可能な場合が多いが、新生児・乳児期発症型では下血を伴う下痢、再発性直腸脱、蛋白漏出性胃腸症、低蛋白血症、貧血、浮腫、成長障害、低栄養、感染症、腸重積などにより死亡することもある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦では約 1000人と推定

参照論文: Jass, J.R., Pathology of polyposis syndromes with special reference to juvenile polyposis. Hereditary Colorectal Cancer., 1990: p. 343-50.

2. 発病の機構

不明(SMAD4 遺伝子、BMPR1A 遺伝子変異を一部の症例に認めるが、すべてを説明できない)

3. 効果的な治療方法

未確立(内視鏡的、外科的な若年性ポリープの切除)

4. 長期の療養

必要(遺伝性疾患であり、ポリープを切除しても新たに発生するため)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準(案))

6. 重症度分類

重症例を対象とする。

○ 情報提供元

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究班」

代表者 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

<診断基準(案)>

Definite、Probable を指定難病の対象とする。

若年性ポリポーシス症候群の診断基準

A 主要所見

1. 大腸に 5 個以上の若年性ポリープが認められる。
2. 全消化管(2臓器以上)に複数の若年性ポリープが認められる。
3. 個数を問わずに若年性ポリープが認められ、かつ、若年性ポリープの家族歴が認められる。

(上記 3 項目は、1988 年 Jass らによる診断基準)

B 若年性ポリープの組織学的所見

1. 密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を認める。
2. 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤を伴う炎症像を認める。
3. 粘膜筋板筋繊維の増生は認めない。
4. 介在粘膜には炎症/浮腫を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、Cronkhite-Canada 症候群

D 遺伝学的検査

1. SMAD4 遺伝子の変異
2. BMPR1A 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 1 項目以上+B のうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち 1 項目以上+B のうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

下記の所見を認める者を重症例とする。

この重症度分類によらず、前述の Definite、Probable を指定難病の対象とする。

1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
 2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
 3. 腸閉塞・腸重積、消化管癌合併の既往
- 上記、いずれかを有する症例を重症とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

II. 分担研究報告

Peutz-Jeghers 症候群の診断基準、重症度分類の提案

研究分担者： 松本主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授

研究要旨

Peutz-Jeghers 症候群(PJS)は食道を除く全消化管に過誤腫性ポリポージスを伴う常染色体優性遺伝性疾患である。消化管や他臓器の悪性腫瘍発生の高リスクであり、発症後生涯継続または潜在するが、本邦において診断基準や重症度分類が確立されていない。そこで海外の報告や他の消化管ポリポージスの報告を基に PJS の診断基準、重症度分類を提案した。

A. 研究目的

Peutz-Jeghers 症候群(PJS)は食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポージスと口唇、口腔、指趾の色素沈着を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であり、癌抑制遺伝子 STK-11 の異常が原因である。消化管や他臓器に悪性腫瘍が合併する。広く知られている疾患ではあるが本邦にはその診断基準、重症度分類が確立されていない。そこで本研究では PJS の診断基準、重症度分類を提案するために基礎データとして文献的解析を行い、草案を作成した。

B. 研究方法

Peutz-Jeghers syndrome、hamartomatous polyposis、gastrointestinal tract を検索用語として海外の文献を検索した。その上で、他の消化管ポリポージスの診断基準を参照しながら PJS の診断基準と重症度分類を作成した。文献的検討であり、倫理面には問題ないと考えられた。

C. 研究結果

海外の文献を基に PJS の診断基準、重症度

分類の作成を行った。

I. 診断基準

A. 症状

1. 口唇、口腔、指趾などに 1-5mm ほどの色素斑。
2. 消化管多発ポリープによる腹痛、血便。
3. 消化管、膵、乳腺、卵巣、子宮、精巣、肺などの悪性腫瘍による症状。

B. 検査所見

1. 画像所見：食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポージス。
2. 病理所見：上皮の過形成と粘膜筋板の樹枝状増生。

C. 鑑別診断

以下の疾患が鑑別疾患として重要である。

- 1) 家族性大腸腺腫症、
- 2) 若年性ポリポージス、
- 3) Cowden 病、
- 4) 結節性硬化症、
- 5) 炎症性ポリポージス、
- 6) serrated polyposis syndrome、
- 7) Cronkhite-Canada 症候群。

D. 遺伝学的検査

STK11 遺伝子の変異の結果は重要な陽性所見である。

E. 家族歴

近親者の PJS の罹患を証明することは診断に重要と考えられる。

II. 診断のカテゴリー

A. 確診例：

1. A の項目 1+B の 2 項目を満たし C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。

2. A の項目 1+E を満たし C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。

3. B の 2 項目+E を満たし C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。

4. B の 2 項目を 2 カ所以上で認め C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。

5. B の 2 項目+D を満たすもの。

B. 診断例：

1. A の項目 1+D を満たし C の鑑別疾患がすべて除外したもの

2. A の項目 2、3+D を満たし C の鑑別すべき疾患を除外できたもの。

Possible：A の項目 3+D を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

III. 重症度分類

本症では十二指腸病変が好発する。十二指腸病変に関しては、家族性大腸腺腫症の十二指腸腺腫の重症度分類に準じた以下の重症度分類が妥当と考えられる。

A. 数 (1-4 個：1 点、5-20 個：2 点、21 個以上：3 点)

B. 大きさ (1-4mm：1 点、5-10mm：2 点、11mm 以上：3 点)

C. 組織型 (過誤腫：1 点、腺腫：2 点、癌：3 点)

以上を合計し 0 点を stage 0、1~2 点を stage I、3~5 点を stage II、6~7 点を stage III、8~9 点を stage IV とする。

消化管の他部位に関しては、腸重積や出血などの臨床症状、腫瘍性病変の有無によって重症度を決定すべきと思われる。

D. 考察

PJS は消化管や他臓器の悪性腫瘍発生の高リスク群であるのみならず、高度の腹部症状が反復性に認められる難治性疾患である。診断基準、重症度分類を確立することで、早期診断や難治例の拾い上げに寄与すると考えられる。なかでも、重症度の指標は未だ検討されていないのが現状であり、今後臨床例を集積し、本邦における「重症例」や「難治例」の定義を明らかにしたい。

参考文献

1. Beggs AD, Latchford AR, Vasen H, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010; 59: 975-86.
2. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 1997; 34: 1007-11.
3. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 2: 783-5.

E. 結論

PJS の診断基準、重症度分類を提案した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

Gardner 症候群に関する研究

研究分担者：石田秀行 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授

研究要旨

2015年度はGardner 症候群について、疾患の歴史、疫学、診断基準、高率に合併するデスマイド腫瘍に対する治療成績などの文献的考察を行った。デスマイド腫瘍はGardner症候群における生命予後に影響を与える良性腫瘍であるが、治療体系が確立されていないばかりか、コンセンサスが得られた病期分類や重症度分類は存在しない。今回、過去に提唱されたデスマイド腫瘍の病期分類の長所・短所を十分吟味し、患者のQOLや生命予後、デスマイド腫瘍の発生分類を考慮した重症度分類(案)を作成した。

A. 研究目的

Gardner 症候群は、1951年にGardnerにより報告された消化管ポリポースに骨腫や皮下の軟部腫瘍(類皮嚢胞、脂肪腫など)を合併した家系の報告を端緒とする。その後、歯牙異常やデスマイド腫瘍の合併も報告されるようになり、今日では家族性大腸腺腫症(腺腫性ポリポース)の亜型と考えられている。Gardner 症候群と診断される腸管外病変の中ではデスマイド腫瘍が特に重要である。腹腔内に発生した場合には、しばしば消化管通過障害、穿孔、膿瘍形成、尿管閉塞などを来し、死因になり得る。デスマイド腫瘍の natural course には不明な点が多く、データの蓄積も不十分であり、現在までに十分なエビデンスに基づく治療法は確立されていない。今回、Gardner 症候群に合併するデスマイド腫瘍に特に着目し、重症度分類を策定して適切な治療体系の構築を目指すため、今年度はGardner 症候群およびデスマイド腫瘍に関する文献的考察を行い、重症度分類を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1951年から2015年12月の間に国内外で発表された論文の中から、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis)、Gardner 症候群(Gardner syndrome)、デスマイド腫瘍(desmoid tumor)を検索用語として、網羅的に文献的考察を行った。患者の特定が可能となるような項目はまったく収集していないため、倫理面で特に問題となることはない。

C. 研究結果

英文約1500編、和文約500編の抄録から重要と考えられる合計約300編について、詳細な検討を加え、最終的に英文53編に絞り込んだ。これらの重要な53編に基づき、Gardner 症候群の「疾患の概要」、「診断基準」、「重症度分類」、「治療法と予防法」についてまとめた。「疾患の概要」では、歴史的背景と特徴、疫学、原因遺伝子、国内外のガイドラインの有無について考察した。「診断基準」では、診断法、特にデスマイド腫瘍の画像診断について詳細な検

討を行った。「重症度分類」では国内外における重症度分類あるいは病期分類はきわめて少なく、かつ不十分であることを指摘するとともに、現行でもっとも有用と考えられる新分類を提案した。「治療法と予防法」では、成因とリスク因子、治療法について詳細な検討を加えた。現在予防法は知られておらず、また重症の腹腔内デスマイド腫瘍に対する唯一確実な治療法は殺細胞性化学療法である可能性を示した。

D. 考察

Gardner 症候群におけるデスマイド腫瘍を制御することは、当該患者の生命予後、QOL の維持の観点からはきわめて重要である。比較的稀な疾患であることから、有効な治療法に関する質の高い臨床試験も行いきにくい現状がある。今後は適切な重症度分類に基づく客観的な評価基準について、多施設共同研究による後方視あるいは前向き研究を行い、当該患者に対する最適な治療法を探索していく必要があると考えられる。この点、今回提案したわれわれの重症度分類は重要な位置を占めると考えられる。

E. 結論

Gardner 症候群に合併するデスマイド腫瘍における治療体系の確立はきわめて重要であり、客観的な重症度分類に基づいた最適な治療法を探索していく必要がある。われわれが提案した重症度分類に関する検証も必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, Matsubara N, Ishikawa H, Arai M, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Iahioka C, Yoshida T, Moriyama Y, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K.

Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for cancer of the colon and rectum.

Jpn J Clin Oncol 45(2):153-159,2015

2. Kumamoto K, Ishida H, Ohsawa T, Ishibashi K, Ushiyama M, Yoshida T, Iwama T.

Germline and somatic mutations of the APC gene in papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: Analysis of 3 cases and review of the literature.

Oncol Lett 10(4): 2239-2243, 2015

3. Kohda M, Kumamoto K, Eguchi H, Hirata T, Tada Y, Tanakaya K, Akagi K, Takenoshita S, Iwama T, Ishida H, Okazaki Y.

Rapid detection of germline mutations for hereditary gastrointestinal polyposis/cancers using HaloPlex target enrichment and high-throughput sequencing technologies.

Fam Cancer. 2016 Feb 2. [Epub ahead of print]

4. Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Kanemitsu Y, Inoue Y, Tomita N, Matsubara N, Komori K, Ozawa H, Nagasaka T, Hasegawa H, Koyama M, Akagi Y, Yatsuoka T, Kumamoto K, Kurachi K, Tanakaya K, Yoshimatsu K, Watanabe T, Sugihara K, Ishida H.

Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan.

Int J Clin Oncol. 2016 Jan 28. [Epub ahead of print]

和文論文(著書なし)

1. 松澤岳晃, 石田秀行, 近範泰, 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 岩間毅夫.
家族性大腸がんの頻度・診断と治療.
腫瘍内科 16(3):225-230, 2015
2. 石田秀行, 渡辺雄一郎, 近範泰, 田島雄介, 鈴木興秀, 松澤岳晃, 福地稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 岩間毅夫.
大腸外病変に対する対応—胃・十二指腸病変とデスマイド腫瘍—.
日本大腸肛門病学会雑誌 68(10):908-920, 2015
3. 石田秀行, 岩間毅夫.
遺伝性大腸癌: 家族性大腸腺腫症, MUTYH 関連ポリポーシス, リンチ症候群
日本臨牀 73 増刊号 4:59-64, 2015
4. 石田秀行, 岩間毅夫, 富田尚裕, 小泉浩一, 赤木究, 石黒めぐみ, 渡邊聡明, 杉原健一.
遺伝性大腸癌の診療とガイドライン.
日本臨牀 73 増刊号 6:547-551, 2015
5. 小林宏寿, 岩間毅夫, 石田秀行.
Familial adenomatous polyposis (家族性大腸腺腫症).
日本臨牀 73 増刊号 6:94-98, 2015
6. 田島雄介, 石田秀行.
家族性大腸腺腫症 (FAP). 臨床画像 31 増刊号 10:105-108, 2015
7. 松澤 岳晃, 近 範泰, 田島 雄介, 鈴木興秀, 石畝 亨, 傍島 潤, 隈元 謙介, 福地 稔, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 持木彫人, 石田 秀行.
遠隔転移を伴う大腸癌を合併した家族性大腸腺腫症の治療経験.
家族性腫瘍 15(2): 27-30, 2015
8. 鈴木 興秀, 近 範泰, 福地 稔, 隈元 謙介, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 江口 英孝, 持木 彫人, 赤木 究, 石田 秀行.
MSI-H と MSH2/MSH6 蛋白発現の欠失を認めた横行結腸癌を合併した家族性大腸腺腫症の 1 例. 癌と化学療法 42(12): 2208-2210, 2015
9. 田島 雄介, 幡野 哲, 隈元 謙介, 石橋敬一郎, 近 範泰, 小野澤 寿志, 松澤 岳晃, 持木 彫人, 山口 研成, 赤木 究, 岩間 毅夫, 石田 秀行.
Stapled Ileal-Pouch Anal Anastomosis 後の残存直腸に繰り返し発生した粘膜内癌に対し全周性の粘膜切除を施行した家族性大腸腺腫症の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 2199-2201, 2015
10. 近 範泰, 隈元 謙介, 鈴木 興秀, 山本 梓, 田島 雄介, 渡辺 雄一郎, 小野澤 寿志, 松澤 岳晃, 江口 英孝, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石田 秀行.
回腸人工肛門周囲に発生した FAP 合併デスマイド腫瘍の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 1947-1949, 2015
11. 田島 雄介, 隈元 謙介, 山本 梓, 近 範泰, 渡辺 雄一郎, 松澤 岳晃, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 岩間 毅夫, 赤木 究, 石田 秀行.
家族性大腸腺腫症に合併した異時性多発甲状腺乳頭癌の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 1833-1835, 2015
12. 渡辺 雄一郎, 馬場 裕之, 福地 稔, 熊谷洋一, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石川 秀樹, 石田 秀行.
家族性大腸腺腫症に併存した十二指腸神経内分泌腫瘍の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 1764-1766, 2015
13. 渡辺 雄一郎, 馬場 裕之, 傍島 潤, 福地

稔, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 持木 彫人,
石川 秀樹, 石田 秀行.

小切開下に臍温存全十二指腸切除術を
施行したFAPの1例.

癌と化学療法 42(12): 1761-1763, 2015

14. 石橋 敬一郎, 渡辺 雄一郎, 近 範泰, 田
島 雄介, 鈴木 興秀, 松澤 岳晃, 隈元
謙介, 福地 稔, 熊谷 洋一, 馬場 裕之,
持木 彫人, 岩間 毅夫, 石田 秀行.

家族性大腸腺腫症に発生した子宮内膜癌、
卵巣癌、十二指腸癌の1例.

癌と化学療法 42(12): 1715-1717, 2015

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

腺腫性ポリポージス

研究分担者： 田中信治 広島大学病院内視鏡診療科 教授

研究要旨

本邦において、消化管良性多発腫瘍好発疾患で診療ガイドラインがあるのは腺腫性ポリポージスのみである。腺腫性ポリポージスも明確な重症度分類などは確立していない。本研究の目的は、家族性大腸腺腫症も科学的根拠を集積・分析するとともに、診療の実態把握を行い、全国規模の客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確立し、難病の医療水準の向上を図ることである。

調査結果により、難病として位置づけて医療水準の向上を図ると共に患者の負担を軽減し、よりよいQOLを提供する必要性が考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない難病である消化管良性多発腫瘍好発疾患の科学的根拠を集積・分析するとともに、診療の実態把握を行い、全国規模の客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確立し、難病の医療水準の向上を図ることであるが、本研究では、特に腺腫性ポリポージスを取り上げて難病としての位置づけを行うために実態把握調査を行うことである。

B. 研究方法

腺腫性ポリポージスを対象に文献検索を行い、難病としての位置づけを行うために文献検索を中心に実態把握調査を行った。

C. 調査結果

1) 国内及び海外におけるガイドライン。

国内: 大腸癌研究会編『遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年版』。

海外: European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guideline, 2013. ¹

2) 原因遺伝子 ²⁻⁵

・Classical FAP: *APC* (Adenomatous Polyposis Coli) 遺伝子

・MAP (MUTYH-associated polyposis): *MUTYH* (*MUTYH*) 遺伝子

・PPAP (Polymerase proof reading associated polyposis): *POLE* 遺伝子, *POLD1* 遺伝子

3) 頻度 ^{6,7}

FAPの発生割合:

国内

・100,000人に対して5.74人

・17,400出生に対して1人

海外

- ・出生 8,300 に対して 1 人,
- 性別 1.5:1 で男性に多い

4) 診断基準

国内: FAP の診断は臨床的または遺伝子診断により行われる。

・臨床的診断: 以下の(1)または(2)に合致する場合は FAP と診断する。

(1) 大腸にほぼ 100 個以上の腺腫を有する。家族歴の有無は問わない。

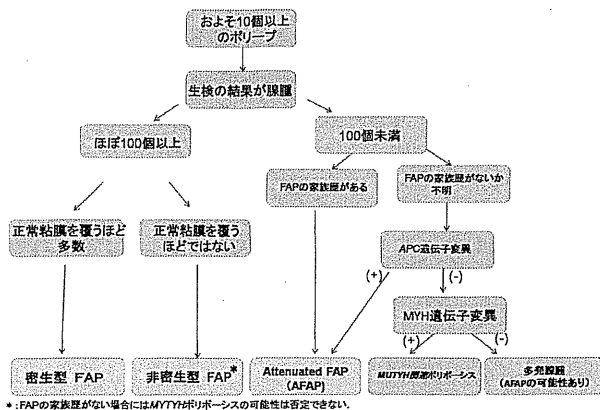
(2) 100 個に達しない多発性腺腫が存在するが FAP の家族歴を有する(大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

・遺伝子診断: APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合は FAP と診断する。

Attenuated FAP

25 歳以上で 100 個未満の大腸腺腫を有する患者とされる。AFAP では APC 遺伝子と MUTYH 遺伝子の変異陽性者がみられる。

図 2 FAP 診断のフローチャート

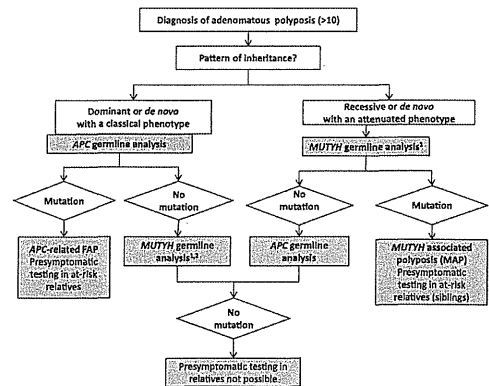


*: FAPの家族歴がない場合にはMUTYHポリポーシスの可能性は否定できない。

大腸癌研究会編『遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 年版』

海外⁸: Clinical diagnosis of classical FAP is based on the identification of more than 100 colorectal adenomas. Attenuated FAP (AFAP) is characterised by the presence of fewer

adenomas and a later onset of the disease. Clinical definition of AFAP is controversial and should be considered in any patient with 10-99 adenomas, although a precise diagnosis is often difficult in a single patient.



¹ Germline testing of MUTYH can be initiated by the screening for the most common mutations (G3960, T129C) in Caucasian populations, followed by analysis of the entire gene in heterozygotes. If common mutations are not present consider sequencing the entire gene in cases with high suspicion. ² A dominant pattern may be seen between a biallelic mutation carrier and a heterozygous mutation carrier (1%–2% of the general population).

Figure 2. Algorithm for genetic diagnosis in Polyposis syndromes.

5) 重症度分類

国内:

・密生型 FAP

腺腫が正常粘膜を覆う程発生

・非密生型 FAP

腺腫数が 100 個以上

・attenuated FAP

腺腫数が 10 個以上 100 個未満

海外:

・密生型 FAP: > 2000

・非密生型 FAP: 100~2000

・attenuated FAP: 10~99

6) 治療法^{9, 10}

国内:

治療法: 確実な治療法は大腸癌を発生する前に大腸切除を行うこと(予防的大腸切除)

主な術式として、

(1) 大腸全摘・回腸人工肛門造設術

(2) 大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術

→ 標準術式

(3) 結腸全摘・回腸直腸吻合術

一般的に 20 歳代で手術を受けることが推奨される。

7) 予防法

国内¹⁰⁻¹²:

・予防法 (Chemoprevention): FAP 患者の残存直腸の腺腫に対する eicosapentaenoic acid in the free fatty acid form (EPA-FFA)の効果を検討したランダム化比較試験では, EPA-FFA でプラセボ群と比較して腺腫数で

22.4% (5.1-39.6%, $P=0.012$), サイズで

29.8% (3.6-56.1%, $P=0.027$)と有意に腺腫が退縮した。

・研究的治療法: 現在, 厚生労働省の第3次対がん総合戦略研究事業の一つとして非密生型あるいは attenuated type に対する「FAP に対する大腸ポリープ徹底的摘除」の多施設共同研究が進行中である。

海外¹:

・治療法: Surgical resection includes both procto-colectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) and total colectomy with ileorectal anastomosis (IRA). IRA is a relatively simple and straightforward operation, compared with IPAA.

・予防法: Primary chemoprevention has never been demonstrated to delay the appearance of FAP. Secondary chemoprevention with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs has been shown to reduce the number and extent of colorectal adenomas and, less reliably, duodenal adenomas. Accordingly, sulindac and celecoxib can be considered as adjuvant treatment when adenoma recurrence is

detected after surgery.

8) その他¹³

本疾患は, 大腸以外に多くの随伴病変を伴うものであり, 胃底腺ポリポージス, 胃腺腫, 十二指腸ポリポージス, 十二指腸乳頭部腺腫, 空腸・回腸腺腫, デスモイド腫瘍(腸管狭窄, 穿孔性膿瘍, 尿管狭窄などを併発), 頭外骨腫, 顎潜在骨腫, 過剰歯, 埋没歯, 類上皮腫, 甲状腺癌, 先天性網膜色素上皮肥大, 肝芽腫(幼児期発症), 副腎腫瘍, 脳腫瘍(若年発症)などが見られる。

D. 考察

腺腫性ポリポージスは, 本邦において人口の 0.1%以下の疾患であり, 臨床的および遺伝子学的特徴を含めて客観的な診断基準が存在する。

腺腫性ポリポージスの腺腫性病変は癌化の高リスクという背景があり, 厳重なサーベイランスが必要であるが, その内容は大腸のみにとどまらず, 全身の定期的な検査が必要であり, 患者の精神的, 経済的負担は極めて大きいものであり, 行政的な患者の支援が必要であると考えられる。

E. 結論

大腸T1癌に対する内視鏡的摘除の適応, 根治度判定, サーベイランス法を策定するために必要な大腸T1癌の長期予後から見た信頼性の高いエビデンスが構築するため, オールジャパンで大腸内視鏡部会の組織を構築し, J-CAPP Study IIのエントリーを行う施設を選定し, さらにそれをサポートするワーキンググループを構築, T1癌の治療後前向き登録追跡研究も実施する体制を整えた。

文献

1. Balmaña J, et al: Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 24:73-80, 2013
 2. Lefevre JH, et al. APC, MYH, and the correlation genotype-phenotype in colorectal polyposis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 871-877
 3. Friedl W, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48: 515-521
 4. Palles C, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013;45: 136 -144.
 5. Briggs S, et al. Germline and somatic poly- merrase ϵ and δ mutations define a new class of hypermutated colorectal and endo- metrial cancers. *J Pathol* 2013;230: 148-53.
 6. Murata M, et al. Current status of the registration of familial adenomatous polyposis at the polyposis center in Japan. *Jpn J Hum Genet* 1981;26: 19-30
 7. Reed. Et al. A genetic study of multiple polyposis of the colon with an appendix deriving a method of estimating relative fitness. *Am J Hum Genet.* 1955;7:236-63.
 8. Balmaña J, et al; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:73-80.
 9. Vasen HF, et al: Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001;49: 231-235.
 10. Kartheuser A, et al: Restorative procto- colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer* 2006; 5: 241-260.
 11. West NJ, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59: 918-925
 12. Ishikawa H, et al: Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy* 2015 (Epub)
 13. 大腸癌研究会編:遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年版. 金原出版, 東京, 2012
- G. 研究発表(関連する業績を含む)
1. 論文発表
 1. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Sanomura Y, Hirakawa T, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Chayama K. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying

- colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 643-9
2. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, Hayashi N, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Arihiro K, Chayama K. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31:571-578
 3. Shigita K, Oka S, Tanaka S, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Nagata S, Arihiro K, Chayama K. Clinical significance and validity of the subclassification for colorectal laterally spreading tumor granular type. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov 25.
 4. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Furudo A, Kuwai T, Onogawa S, Tamura T, Kanao H, Hiraga Y, Okanobu H, Kuwabara T, Kunihiro M, Mukai S, Goto E, Shimamoto F, Chayama K. Long-term outcomes after treatment for pedunculated-type T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *J Gastroenterol.* 2015 Nov 16. [Epub ahead of print]
 5. Häfner M, Tamaki T, Tanaka S, Uhl A, Wimmer G, Yoshida S. Local fractal dimension based approaches for colonic polyp classification. *Med Image Anal* 2015; 26: 92-107.
 6. Kawaguchi Y, Hinoi T, Saito Y, Adachi T, Miguchi M, Niitsu H, Sasada T, Shimomura M, Egi H, Oka S, Tanaka S, Chayama K, Sentani K, Oue N, Yasui W, Ohdan H. Mouse model of proximal colon-specific tumorigenesis driven by microsatellite instability-induced Cre-mediated inactivation of Apc and activation of Kras. *J Gastroenterol.* 2015 Sep 11. [Epub ahead of print]
 7. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Miyaki R, Sanomura Y, Seo MW, Kagawa K, Kawahito S, Arimoto H, Yamada K, Chayama K. Evaluation of dual-wavelength excitation autofluorescence imaging of colorectal tumours with a high-sensitivity CMOS imager: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015 Sep 2; 15: 110.
 8. Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Asayama N, Shigita K, Nishiyama S, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K. Early squamous cell carcinoma of the anal canal resected by endoscopic submucosal dissection. *Case Rep Gastroenterol.* 2015; 30; 9 (1): 120-5
 9. Saito Y, Saito S, Oka S, Kakugawa Y, Matsumoto M, Aihara H, Watari I, Aoyama T, Nouda S, Kuramoto T, Watanabe K, Ohmiya N, Higuchi K, Goto H, Arakawa T, Tanaka S, Tajiri H. Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study. *Gastrointest Endosc.* 2015; 82: 861-9
 10. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara

- S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-39
11. Horimatsu T, Sano Y, Tanaka S, Kawamura T, Saito S, Iwatate M, Oka S, Uno K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M, Tajiri H. Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: a prospective multicenter randomized trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30: 947-54
 12. Urabe Y, Tanaka S, Saito Y, Igarashi M, Watanabe T, Sugihara K. Impact of revisions of the JSCCR guidelines on the treatment of T1 colorectal carcinomas in Japan. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 291-301.
 13. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. (JGES Guidelines) Colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines. *Dig Endosc.* 2015; 27: 417-34
 14. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Watanabe T, Sugai T, Sugihara KI, Tsuruta O, Hirata I, Hiwatashi N, Saito H, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol.* 2015; 50: 252-260
 15. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection as total excisional biopsy for clinical T1 colorectal carcinoma. *Digestion* 2015; 91: 64-9
 16. Tanaka S, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Towards safer and appropriate application of endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma as total excisional biopsy: Future perspective. *Dig Endosc.* 2015; 27: 216-22
 17. Yuge R, Kitadai Y, Shinagawa K, Onoyama M, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. mTOR and PDGF Pathway Blockade Inhibits Liver Metastasis of Colorectal Cancer by Modulating the Tumor Microenvironment. *Am J Pathol.* 2015; 185: 399-408
 18. Uraoka T, Tanaka S, Oka S, Matsuda T, Saito Y, Moriyama T, Higashi R,

- Matsumoto T. Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study. *Endoscopy*. 2015; 47: 444-8
19. Wada Y, Kudo SE, Tanaka S, Saito Y, Iishii H, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Kashida H, Ishikawa H, Sugihara K. Predictive factors for complications in endoscopic resection of large colorectal lesions: a multicenter prospective study. *Surg Endosc* 2015; 29: 1216-22
 20. Yamamoto H, Yano T, Ohmiya N, Tanaka S, Tanaka S, Endo Y, Matsuda T, Matsui T, Iida M, Sugano K. Double-balloon enteroscopy is safe and effective for the diagnosis and treatment of small-bowel disorders: A prospective multicenter study performed by expert and non-expert endoscopists in Japan. *Dig Endosc*. 2015; 27: 331-7
2. 学会発表
1. Tanaka S: Update on colorectal ESD from a Japanese perspective. The 8th Shanghai International Endoscopy Symposium (SIES 2015) 2015. 4. 11, Shanghai 教育講演
 2. Tanaka S: LUCERA ELITE SYSTEM (290 series) New era in colonoscopy. The 8th Shanghai International Endoscopy Symposium (SIES 2015) 2015. 4. 11, Shanghai
 3. Tanaka S: Colorectal ESD in Japan. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015. 4. 17-18, Porto Alegre 教育講演
 4. Tanaka S: Knack and technique of colonoscopy. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015. 4. 17-18, Porto Alegre 教育講演
 5. Tanaka S: Management of T1 colorectal carcinoma. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015. 4. 17-18, Porto Alegre 教育講演
 6. Tanaka S: Topics in NICE classification. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015. 4. 17-18, Porto Alegre 教育講演
 7. Shinagawa K, Kitadai Y, Yuge R, Onoyama M, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Treatment with regorafenib inhibits the tumor-promoting effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an orthotopic nude mice model of colon cancer. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015 2015. 4. 18-22, Philadelphia
 8. Yuge R, Kitadai Y, Onoyama M, Tanaka Y, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1(DDR1) reduces colon cancer cell migration and invasion. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015 2015. 4. 18-22, Philadelphia
 9. Asayama N, Tanaka S, Oka S, Kunihiro M, Hiraga Y, Nagata S, Furudo A, Okanobu H, Onogawa S, Kuwai T, Tamura T, Mukai S, Goto E, Kanao H, Kuwabara T, Shimamoto F, Chayama K: Clinical validity of the curative criteria after endoscopic resection for predunculated-type T1 colorectal carcinoma: A multicenter retrospective cohort study. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015. 5. 16-19, Washington
 10. Nishiyama S, Tanaka S, Oka S, Ninomiya Y, Sagami S, Ueno Y, Arihiro K, Chayama K: Clinical usefulness of narrow band imaging magnification for ulcerative colitis associated cancer/dysplasia.