

## 特集

## 家族性腫瘍・感染による腫瘍に対する取り組み

# 家族性大腸がんの 頻度・診断と治療\*

松澤 岳晃\*\*  
石田 秀行\*\*  
近 範康\*\*  
鈴木 興秀\*\*  
石橋 敬一郎\*\*  
岩間 毅夫\*\*

**Key Words :** hereditary colon cancer, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis (FAP)

## はじめに

大腸がんは最も身近ながん腫の一つであり、本邦では罹患数が胃がんに次いで第2位、死亡数が肺がん、胃がんに次いで第3位を占める<sup>1)</sup>。大腸がんの発生には遺伝的要因と環境的要因が関与すると考えられている。家族内に大腸がんが集積するものを一般的に家族性(家族集積性)大腸がん(広義)と呼称する。Johnsら<sup>2)</sup>のメタ解析によると大腸がん患者の第1度近親者は、一般集団と比較して大腸がんのリスクが2~4倍である。家族性大腸がんのうち原因遺伝子が同定されているものを一般的に遺伝性大腸がん<sup>3)</sup>と呼称し、上記の「家族性大腸がん」と区別されることが多い。しかしながら、明らかに遺伝性大腸がんの範疇に入る場合にも必ずしも原因遺伝子の異常が同定されるわけではないことにも注意が必要である。

家族性大腸がん(狭義)は全大腸がんの20~30%程度<sup>4)5)</sup>、遺伝性大腸がんは全大腸がんの2~5%程度を占めるとされている<sup>6)</sup>。リンチ症候群(Lynch syndrome)、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis; FAP)、*MUTYH*関連ポ

リポーシス(*MUTYH* associated polyposis; MAP), Peutz-Jeghers syndrome, Juvenile polyposis syndrome, およびPTEN hamartomatous syndromeなどが遺伝性大腸がんの代表疾患であり、頻度はWoodsら<sup>7)</sup>によると、リンチ症候群2.7%, FAP 0.5%, およびMAP 0.4%である。

本稿では、遺伝性大腸がんの代表的疾患であるリンチ症候群と類縁疾患である家族性大腸がんタイプX(familial colorectal cancer type X; FCCTX), FAP, およびFAPと鑑別が必要なMAPについて概説する。

## リンチ症候群

### 1. 概要

リンチ症候群は、4つのミスマッチ修復遺伝子(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, および*PMS2*)のいずれかの生殖細胞系列変異, あるいは生殖細胞系列における*EPCAM*遺伝子(*MSH2*の上流に位置する)の後半部分の欠損を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。これらの遺伝子異常により大腸がん, 子宮内膜がん, 卵巣がん, 腎盂・尿管がん, 胃がん, 小腸がん, 脾がん, 胆道がん, 脳腫瘍, 脂腺系腫瘍などのリンチ症候群関連腫瘍と呼ばれるさまざまな腫瘍が発生する。国際共同研究目的で, アムステルダム基準I<sup>8)</sup>, あるいはII<sup>9)</sup>を満たす大腸がんについて遺伝性非

\* Familial colorectal cancer.

\*\* Takeaki MATSUZAWA, M.D., Hideyuki ISHIDA, M.D., Noriyasu CHIKA, M.D., Okihide SUZUKI, M.D., Keiichiro ISHIBASHI, M.D. & Takeo IWAMA, M.D.: 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科(〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981); Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Saitama 350-8550, JAPAN

表1 ミスマッチ修復タンパク染色パターンと疑われる遺伝子異常

疑われる遺伝子異常	免疫染色			
	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
<i>MLH1</i>	×	○	○	×
<i>MSH2</i> ないし <i>EPCAM</i>	○	×	×	○
<i>MSH6</i>	○	○	×	○
<i>PMS2</i>	○	○	○	×

○：染色陽性，×：染色陰性

リポーシス大腸がん(hereditary non-polyposis colorectal cancer ; HNPCC)と呼称されていた時期もあったが(原因遺伝子の発見後も，原因遺伝子の異常の有無にかかわらずこの名称が用いられた)，現在では本疾患に関し，多大な貢献をしたリンチ博士にちなんでリンチ症候群の名称が一般的に用いられる<sup>10)</sup>。全大腸がんの2~4%を占める<sup>11)</sup>。

## 2. 診断

アスムテルダム基準 II<sup>9)</sup>ないし改訂ベセスダガイドライン<sup>12)</sup>を用いたスクリーニングが行われてきたが，現在欧米では，マイクロサテライト不安定性(microsatellite instability ; MSI)検査および，あるいは腫瘍組織を用いた免疫染色検査(immunohistochemistry ; IHC)によるuniversal screeningを行っている<sup>13)</sup>。IHCでは，腫瘍細胞の核のミスマッチ修復タンパクの欠失の組み合わせから，生殖細胞系列変異が推定可能である(表1)。確定診断は血液を用いたミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異の同定によってなされる。本邦で保険収載されているのはMSI検査のみであり，その他の検査は臨床研究として行われているのが現状である。

## 3. 大腸がんの特徴

リンチ症候群の大腸がんおよび大腸腺腫は，若年発症で，右側に多く，多発傾向がある。大腸がんの組織学的所見としては，低分化型腺がんないし粘液がん，腫瘍内リンパ球浸潤(tumor infiltrating lymphocytes ; TIL)，クローン様リンパ球反応(Crohn's-like lymphoid reaction)などがみられ，これらはMSI-H(high-frequencyないし high level MSI)の腫瘍に特徴的な所見とされる。

## 4. 大腸がんに対する治療

(1)手術療法：一般には散発性大腸がんと同様に領域リンパ節郭清を伴う定型的な術式が選択

されることが多い。しかし，リンチ症候群では，初発大腸がん術後10年で16%，30年で62%の残存大腸がんが累積発生する<sup>14)</sup>。したがって，術前にリンチ症候群と確定診断されている場合は，区域切除以外に結腸全摘術(大腸亜全摘術)も選択肢となりうる。

(2)化学療法：術後補助化学療法を施行しなかったMSI-Hの大腸がん(stage II / III)の生存率は，MSS(microsatellite stable)大腸がんより高く，予後が良好であるといわれている<sup>15)</sup>。5-FUによる術後補助化学療法の効果を検討したメタ解析では，MSI-H大腸がんでは術後補助5-FU療法による生存への上乗せが認められなかった<sup>16)</sup>。MSI-Hの結腸がん患者(stage II/III)に対する5-FUおよびオキサリプラチンの上乗せ効果は，上乗せ効果を示唆する報告(2013 ASCO No. 3524, 2014 ASCO No. 3508)と示されなかった報告<sup>17)</sup>があり今後も検討が必要であるが，現在のstage III大腸がんに対する補助化学療法にておいて，オキサリプラチンベースの化学療法は標準治療であり，前向きな検討は困難と考えられる<sup>18)</sup>。MSI腫瘍では，MSS腫瘍と比べ，腫瘍周囲の免疫に関連する因子(PD-1など)の発現がupregulateされていることが報告されており<sup>19)</sup>，これらの因子と予後との関係は興味深い。また腫瘍のミスマッチ修復タンパク欠質(ほぼMSI-Hと同義)患者での前述のPD-1 blockade(pembrolizumab)の進行再発大腸がんに対する有用性が報告されており<sup>20)</sup>，今後のさらなる研究結果を待ちたい。しかしながら，リンチ症候群の大腸がんと散発性MSI-Hの大腸がんの化学療法について，一律に考えてよいかという点についても議論の余地がある。

## 5. サーベイランス

リンチ症候群では，大腸がん術後も生涯にわたり残存大腸に異時性に大腸がんを発生するた

め、従来は1~2年間隔の大腸内視鏡検査が推奨されていたが<sup>213)</sup>、年1回の大腸内視鏡検査によるサーベイランスのほうが予後改善効果を得られることから1年ごとのサーベイランスが推奨される傾向がある。大腸がん以外のリンチ症候群関連がんに対する定期的なサーベイランスの有用性は報告されていない。予防に関しては、アスピリンの服用が、リンチ症候群関連がんの発生を有意に抑制するとのRCTがある<sup>21)</sup>。また、本邦のリンチ症候群の男性では、喫煙が多発大腸がんのリスクであるという報告があり<sup>22)</sup>、喫煙者に禁煙をすすめる価値があると考えられる。

### 家族性大腸がんタイプX (familial colorectal cancer type X ; FCCTX)

#### 1. 概要

アムステルダム基準Iを満たすが、MSSでミスマッチ修復遺伝子の欠失を認めない大腸がんをFCCTXと呼称する。本邦でのFCCTXの頻度は、アムステルダム基準Iを満たした症例の20.0%である<sup>23)</sup>。FCCTXはリンチ症候群と比較して、大腸がん発症年齢が高く、リンチ症候群関連がんの頻度が低く、大腸外リンチ症候群関連腫瘍の発症年齢が高いのが特徴である<sup>23)</sup>。

#### 2. 治療

手術術式や化学療法についての検討はほとんどなされていない。既往歴、家族歴を認めてもFCCTXであった場合、リンチ症候群とは区別した対応が必要である。

### 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis ; FAP)

#### 1. 概要

FAPに合併した大腸がんの頻度は、全大腸がんの1%未満である。APC遺伝子(5q)の生殖細胞系列変異を原因とし、大腸の多発腺腫(数100~数1,000)を主徴とする常染色体優性遺伝性の症候群である。大腸腺腫を放置した場合ほぼ100%の症例に大腸がんが発生する<sup>24)</sup>。

#### 2. 診断

FAPの診断は、臨床的になされる<sup>10)</sup>。家族歴の有無を問わず、大腸にほぼ100個以上の腺腫を有

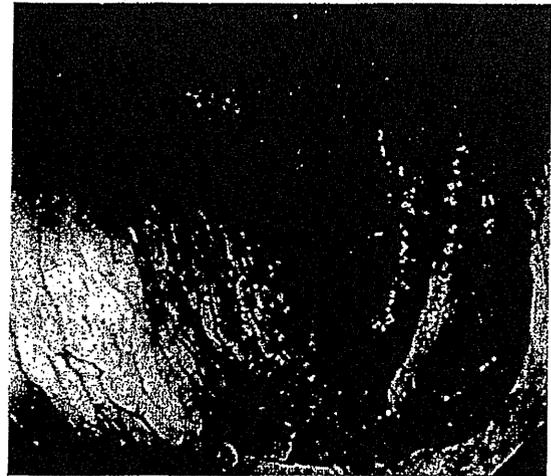


図1 大腸内視鏡検査(インジゴカルミン散布)

する場合(図1,大腸内視鏡検査),ないし腺腫の数は100個に達しないがFAPの家族歴を有する場合に診断が可能となる。家族歴を有しない発端者の場合,下記の大腸外随伴病変の存在は補助診断として参考になる。腺腫数が10~100個のものはattenuated FAP(AFAP)と称する。右側結腸に腺腫が多発し,大腸がんの発生は40~50代で古典的FAPと比較して高齢となる。遺伝子診断を行う場合には,APC遺伝子の生殖細胞系列変異を確認する。

#### 3. 大腸がんの特徴

40歳代で約50%,60歳でほぼ100%大腸がんが発生する。本邦の登録データの解析では,FAP患者の29.2%に単発の大腸がん,14.5%に同時性多発大腸がんを認めた<sup>24)</sup>。

#### 4. 大腸外随伴病変

十二指腸(乳頭部含む)腺腫・がん,デスモイド腫瘍,甲状腺がん,空・回腸腺腫・がん,胃底腺ポリポシス,胃腺腫・がんなどの大腸外随伴病変を合併する。十二指腸がんはFAP患者に発生する2番目に多い悪性腫瘍である。十二指腸ポリポシスの評価と治療にはSpigelman病期分類が参考になる<sup>25)</sup>。デスモイド腫瘍は大腸切除後2,3年以内に発生することが多く,組織学的には良性とされるが浸潤性に発育し(図2,腹部単純CT検査),FAP症例の死因の2位を占める。デスモイドの病期と治療にはChurchの病期分類があり<sup>26)</sup>,I,IIでは死亡例はないが,III,IVでの死亡率は15%,44%と報告されており治療の

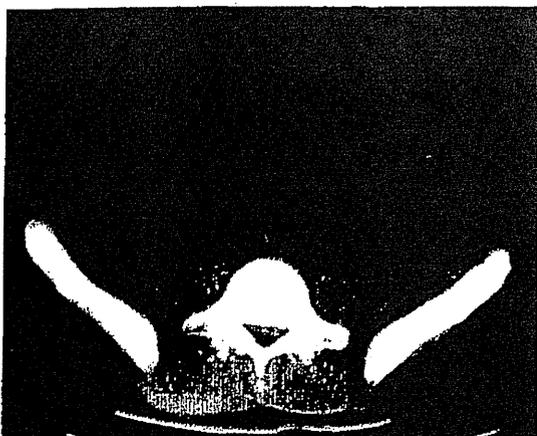


図2 腹部単純CT検査  
浸潤性に増殖する腹壁と腹腔内アデノイド腫瘍。

選択の参考になる。FAPの女性では1~2%に甲状腺がん(乳頭がん)が発生する(男女比は圧倒的に女性が多い)。上記3腫瘍は年1回の診察・画像診断が推奨されるが、その他の腫瘍に関してはサーベイランスに定型的な方法はない。

#### 5. 治療

(1)手術療法：多発大腸腺腫に対し大腸がんが発生する前の20歳前後に予防的大腸切除を行う。術式は大腸全摘術、回腸囊肛門(管)吻合術が一般的であるが、直腸に腺腫が少ない場合や、挙児希望のある女性など社会的な要因がある場合は結腸全摘術が選択肢となる。進行大腸がん合併症例では進行大腸がんに対する標準的治療を行い、治癒切除が見込める場合には領域リンパ節郭清を含めた結腸全摘ないし大腸全摘術が選択肢となるが、治癒切除が見込めない場合には散発性大腸がんと同様の術式を選択することが一般的である。

(2)化学療法：散発性大腸がんと同様のものを選択する。遠隔転移を伴う多発進行大腸がんを認めた場合には、原発巣によりKRAS遺伝子変異のstatusが異なる可能性があるため、抗EGFR受容体抗体製剤の化学療法を行う際には注意が必要である<sup>27)</sup>。

#### 6. サーベイランス

大腸切除後も残存大腸粘膜から腺腫・がんの発生を認めるため、年1回の大腸内視鏡検査が必要である。直腸温存術式を選択後に発がんを認めた場合、腺腫密度が増加した場合は残存直

腸切除を行う。

#### MUTYH associated polyposis (MAP)

MAPは、塩基除去修復遺伝子であるMUTYH遺伝子(1p)の生殖細胞系列変異(両アレル変異)により起こる常染色体劣性遺伝形式を示す疾患である。MAPは、AFAPと同様の表現型(100個未満の大腸ポリポーシス)を示すことからFAPの家族歴がないか不明の場合に鑑別が必要な疾患である。100個未満の腺腫性ポリポーシスの場合と、100~1,000個程度の場合がある<sup>28)</sup>。また、稀ではあるが、最近では、ポリポーシスの形態を示さない表現型(単発の大腸がんなど)も明らかとなってきている。

MAPの大腸がんの特徴は、散発性大腸がんと比較し、若年発症であること、右側大腸がんが多いこと、同時性大腸がん認めること、大腸ポリープの既往があることなどがあげられる。また、散発性大腸がんと比較してKRAS遺伝子変異の頻度が高い(17% vs. 70%)とされる<sup>28)</sup>。

#### おわりに

遺伝性大腸がんを疑った場合には、既往歴および家族歴の適切な聴取が望まれる。確定診断後は、遺伝性大腸がんとしてのサーベイランス、随伴病変に対する適切なスクリーニングとともに、血縁者に対する遺伝学的検査を考慮し、適切なサーベイランスを行うことが求められる。化学療法を行うときには、それぞれの大腸がんの特徴を理解して対応することも重要である。

#### 文献

- 1) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: A study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 44: 388.
- 2) Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992.
- 3) Armelao F, de Pretis G. Familial colorectal cancer: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9292.
- 4) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. En-

- environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 78.
- 5) Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1574.
  - 6) Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2044.
  - 7) Woods MO, Younghusband HB, Parfrey PS, et al. The genetic basis of colorectal cancer in a population-based incident cohort with a high rate of familial disease. *Gut* 2010 ; 59 : 1369.
  - 8) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 424.
  - 9) Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 81S.
  - 10) 大腸癌研究会・編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年度版. 東京 : 金原出版 ; 2012. pp. 16-17.
  - 11) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5783.
  - 12) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 261.
  - 13) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013 ; 62 : 812.
  - 14) Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers : the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011 ; 60 : 950.
  - 15) Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 247.
  - 16) Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 1890.
  - 17) Gavin PG, Paik S, Yothers G, et al. Colon cancer mutation : prognosis/prediction-response. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 1301.
  - 18) Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015 ; 16 : 348.
  - 19) Xiao Y, Freeman GJ. The microsatellite unstable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015 ; 5 : 16.
  - 20) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 May 30 [Epub ahead of print].
  - 21) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer : an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; 378 : 2081.
  - 22) Tanakaya K, Furukawa Y, Nakamura Y, et al. Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome : a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol* 2015 ; 45 : 307.
  - 23) Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, et al. 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* 2015 ; 45 : 153.
  - 24) Iwama T, Tamura K, Morita T, et al. A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol* 2004 ; 9 : 308.
  - 25) Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989 ; 2 : 783.

- 26) Church J, Lynch C, Neary P, et al. A desmoid tumor-staging system separates patients with intra-abdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum* 2008 ; 51 : 897.
- 27) 田島雄介, 隈元謙介, 竹内幾也, ほか. 家族性大

- 腸腺腫症に伴うSM以深浸潤大腸癌のKRAS Statusの検討. *癌と化学療法* 2013 ; 40 : 2047.
- 28) Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al. Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet* 2005 ; 42 : e54.

\* \* \*

## 特集 主題 I : 家族性大腸腺腫症の診療 —up to date—

## VI. 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—

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 彰人 岩間 毅夫

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科

家族性大腸腺腫症に合併する胃底腺ポリープや胃腺腫は malignant potential が低く、予防的胃切除の対象とならないが、東アジアでは一般集団に比べ胃癌のリスクが高いことに注意する。十二指腸癌（乳頭癌を含む）は予防的大腸切除後の死因の第1位を占めるため、前癌病変への対応が重要である。

Spigelman 分類 stage IV の十二指腸ポリープでは癌化のリスクが高まるため、綿密な内視鏡的サーベイランス、あるいは降温存十二指腸切除術などの外科治療を考慮する。乳頭部の腺腫には内視鏡的あるいは外科的局所切除術が選択肢となる。デスマイド腫瘍は大腸切除後に発生することが多い。腹壁に発生した場合には切除が推奨される。腹腔内デスマイド腫瘍の治療方針の決定には Church の病期分類を参考にし、病期ⅢないしⅣではダカルバジン・ドキシソルビシンなどを用いた化学療法が有効な選択肢となる。

索引用語：家族性大腸腺腫症，胃底腺ポリープ，十二指腸ポリープ，デスマイド腫瘍

## はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis, FAP) の大腸外随伴病変として、消化管、骨軟部、その他の臓器にさまざまな病変が出現する。その多くは腫瘍性病変である。一般集団と比較した発生リスクや臨床的な重要性は随伴病変の種類によって大きく異なる。わが国の登録データによると、FAP の死因は大腸癌 65.2%、デスマイド腫瘍 7.5%、十二指腸（乳頭癌含む）6.1%、肺癌 4.5%、胃癌 3.0% の順であった<sup>1)</sup>。すなわち、大腸癌の発生を制御しても胃・十二指腸の悪性腫瘍およびデスマイド腫瘍に対する適切な対応が FAP の治療成績の向上に求められる。本稿では、FAP の大腸外随伴病変のうち、頻度が高く日常診療のなかで重要な位置を占める胃・十二指腸病変とデスマイド腫瘍について、その特徴と対処法について概説した。

## 1. 胃病変

FAP に合併する胃病変としては、胃底腺ポリープ、胃腺腫、胃癌がある。大腸腺腫と異なり、胃底腺ポリープや胃腺腫の悪性化の可能性は低

く、予防的胃切除の適応はないが、胃癌のリスクについてはわが国を含めた東アジアと欧米ではリスクが異なることに注意が必要である。

## (1) 胃底腺ポリープ fundic gland polyposis (FGP)

FAP の 26~88% に FGP を認める<sup>2-6)</sup>。胃弓隆部から胃体部にかけての胃底腺領域に、通常 5 mm 以下の無茎性~亜有茎性のポリープが多発する（数十個~数千個）。ポリープと周囲の粘膜との色調の差はない。組織学的には散発性胃底腺ポリープと同様の組織像を呈し、胃底腺の過形成と腺管の嚢胞状拡張を示すため、過誤腫性病変と考えられていた。しかしながら、FAP に合併する FGP では APC の体細胞変異を認めるために、他の随伴病変と同様、APC の両アレルの異常 (two-hit) による新生物と考えられる<sup>7,8)</sup>。Nakamura ら<sup>9)</sup>の報告によれば、FAP 患者の FGP と *H.pylori* 感染は逆相関の関係にある。

散発性 (非 FAP) FGP では foveolar epithelium に dysplasia を認めることはほとんどないが、FAP の FGP では 41~44%<sup>5,10)</sup> に dysplasia を認める。一方、FAP の FGD に胃癌や high-grade dysplasia を認めることがきわめて稀ながら報告されており<sup>11-17)</sup>、dysplasia-carcinoma sequence が示唆されてい

る<sup>8,18)</sup>。しかしながら、dysplasia の頻度の割に、胃癌ないし high-grade dysplasia の頻度はきわめて低く、全世界的にみても症例報告程度にとどまる。FGP の dysplasia に関与する因子として、ポリープの大きさ、制酸剤の不使用、severe duodenal polyposis、antrum の炎症 (gastritis)<sup>9)</sup>などが報告されている。

FGP の natural history はほとんど検討されていない。Arnason ら<sup>19)</sup>は 24 例の dysplastic FGP を有する FAP 患者を平均 6.1 (0.8~12.6) 年、平均 5.7 (2-22) 回の内視鏡によるサーベイランスを行ったところ、1 例 (4%) のみに high-grade dysplasia を認め、low-grade dysplastic FGP の悪性化の可能性はきわめて低いことを示唆している。

## (2) 胃腺腫 gastric adenoma

FGP より発生頻度は低く、単発あるいは散発性で、前庭部に好発する (pyloric gland adenoma とも呼称される)。胃腺腫においても APC の体細胞変異が 90% に認められており<sup>7)</sup>、いわゆる two-hit theory が腫瘍発生に関与している。わが国および韓国における頻度は 31~50% であるが<sup>6,20,21)</sup>、欧米では 6~10% であり<sup>5,22,23)</sup>、わが国や韓国の方が頻度が高い。肉眼形態は半球状ないし平盤状 (隆起中央に陥凹を認めることが多い) で、大きさは Ngamruengphong ら<sup>23)</sup>によると 3~40mm で、一般に FGP の各々のポリープより大きいことが多い。色調はやや褐色のことが多い。組織学的には腺管腺腫ないし腺管絨毛腺腫である。胃腺腫に dysplasia/carcinoma を合併することはよく知られており、浸潤癌も 10~15% に認めることが報告されている<sup>22)</sup>。

胃腺腫の natural history に関する研究は少ない。Iida ら<sup>20)</sup>は胃腺腫を合併した FAP13 例を検討したところ、4 年間形態や大きさに変化がなく、生検にて胃癌が確認された 1 例を報告しているが、概して FAP に合併する胃腺腫は、長期間大きさと悪性度に変化がなかったことを報告している。欧米では FAP に合併した胃腺腫と *H.pylori* 感染との関係についてほとんど検討されていないが、わが国の FAP 患者を検討した Nakamura ら<sup>24)</sup>は胃腺腫の発生について、APC の two-hit のほかに *H.pylori* の感染による胃粘膜萎縮の可能性を示唆している。

## (3) 胃癌

欧米では FAP の胃癌のリスクは一般集団と同等

であるが<sup>25)</sup>、わが国では 3 倍<sup>26)</sup>、韓国では 6.9 倍<sup>27)</sup>と報告されている。また、FAP 患者に胃癌が合併する頻度は、わが国では 2.6~7%<sup>6,26,28)</sup>、韓国では 4.2%<sup>27)</sup>、米国では 0.6%<sup>25)</sup>と報告されている。

わが国の FAP 患者の胃癌の特徴として、多発性、異時性、分化型腺癌などが挙げられる。発症年齢については、follow-up 期間の影響もあり、一定しないが、多くの場合、大腸切除後長期間経過してから診断されている。Shibata ら<sup>28)</sup>の 5 例の報告によれば、胃癌診断年齢は平均 58 (49~72) 歳、大腸切除からの期間は平均 19.2 (4.9~30.7) 年であった。

以上から、FGP に特別に配慮したサーベイランスは不要であり、後述する十二指腸のサーベイランスと同時に胃を観察すればよい。

## (4) 胃のサーベイランス

胃の悪性腫瘍に関するサーベイランスについて、それを支持する高いエビデンスは存在しない。欧米では、1 年に 1 回 (あるいは後述する十二指腸のサーベイランスと同時に) 上部消化管内視鏡検査を施行することが提唱されている<sup>29)</sup>。

## 2. 十二指腸病変

十二指腸癌 (十二指腸乳頭癌を含む) は FAP の 3%~12% に発生し<sup>25,30-32)</sup>、FAP の主要な死因である。一般集団に対する相対発生リスクは十二指腸癌が 330.8 倍、乳頭癌が 123.7 倍<sup>33)</sup>と推定されている。(予防的) 大腸切除後の死因の第 1 位を占める<sup>34,35)</sup>。十二指腸癌や乳頭癌についても adenoma-carcinoma sequence<sup>36,37)</sup>が証明されており、前癌病変である十二指腸腺腫 (ポリポーシス) と乳頭腺腫に対する対応が重要である。

### (1) 十二指腸ポリポーシスの頻度と natural history

FAP 患者の十二指腸ポリポーシスの有病率は加齢とともに増加し、最終的には 90~100% に達する<sup>32,38,39)</sup>。十二指腸第 2 部に好発し、通常白色調の小隆起病変あるいは扁平病変 (Fig. 1) が多発するケースが多いが、微小な陥凹性病変あるいは結節集簇様病変を呈する例もある。

### (2) Spigelman 分類

十二指腸ポリポーシスの客観的評価法として、Spigelman 分類<sup>40)</sup>が欧米で広く用いられている。個数、大きさ、異型度 (細胞異型)、組織型 (組織異型) の 4 項目について、各々 1~3 点を割り振り、

0点 (stage 0), 1~4点 (stage I), 5~6点 (stage II), 7~8点 (stage III), 9~12点 (stage IV), 癌 (stage V) に分類する. Spigelman stage IVの頻度は, 40歳台後半から増加し, 70歳までに20~52%に達する<sup>32,38,39</sup>. Spigelman分類に基づいた腺腫の重症度 (severity) や十二指腸癌について genotype-phenotype relationship は認められていない<sup>30</sup>とする報告がある一方, コドン1,051より3'側にAPC変異がある場合には, severe duodenal polyposis と関連がある報告もある<sup>32</sup>.

(3) Spigelman分類に基づくサーベイランスと治療  
 十二指腸病変に対する治療法には高いエビデンスは存在せず, gold standardはない<sup>41</sup>. Spigelman分類にしたがい, 側視鏡による内視鏡的サーベイラン

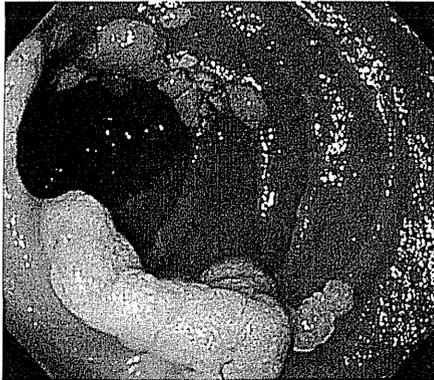
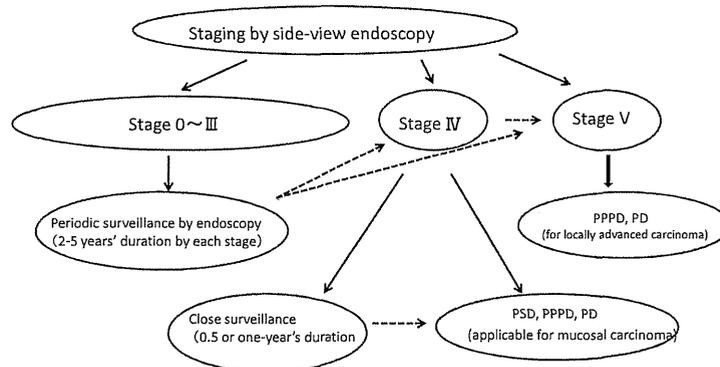


Fig. 1 Photograph showing an endoscopic view of Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis

スと治療方針が提唱されている (Fig. 2). 側視鏡によるサーベイランス間隔は Stage 0, I, II, IIIでは各々4~5年, 2~5年, 2~3年, 6ヵ月~1年が提唱されている<sup>41,42</sup>. Stage IVでは嚴重な経過観察あるいは十二指腸切除を伴う外科治療を考慮し, stage Vでは膵頭十二指腸切除術 (Pancreatoduodenectomy, PD) や幽門温存十二指腸切除術 (Pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, PPPD) を選択する. 以下に局所切除術と (膵頭) 十二指腸切除術の種類と要点について述べる.

【局所切除術】 十二指腸腺腫に対する外科的あるいは内視鏡的切除術後の再発率は67~100%と高率で, 腺腫の進展を抑制することはできない<sup>43-48</sup>. 英国とフランスの2施設で行った Spigelman stage IV 12例に対する外科的局所切除術 (transduodenal polypectomy) の報告によると, 平均13.3ヵ月で100%が再発した<sup>44</sup>.

【(膵頭) 十二指腸切除術】 Spigelman stage IVの十二指腸ポリポーススに対し, PD, PPPD, 膵温存十二指腸切除術 (Pancreas-sparing duodenectomy, PSD) が考慮される. 明らかに進行癌である場合やそれが疑われる場合にはPDあるいはPPPDが選択される. Spigelman分類 stage IVに対し十二指腸切除術 (PD, PPPDあるいはPSD) が選択される理由として, 内視鏡的治療で stage IVの severe duodenal polyposis に対し downstaging を図る試みは奏効しないこと<sup>49</sup>, Spigelman stage IVでは経過観察中に36%に十二指腸癌の発生を認める<sup>30</sup>ことなどによる. PSDは Chungら<sup>50</sup>が動物実験を経て, 初めて



PD: pancreatoduodenectomy; PPPD: pylorus-preserving pancreatoduodenectomy; PSD: pancreas-sparing duodenectomy

Fig. 2 Surveillance and treatment for duodenal polyposis based on Spigelman's staging system

Table 1 Reported cases of pancreas-sparing duodenectomy for severe duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis

Reference number	References	Country	Number of cases
1	Surgery 1995; 117: 254-259	USA	4
2	Dig Surg 1998; 15: 398-403	USA	2
3	Dis Colon Rectum 1999; 42: 1533-1536	USA	3
4	J Gastrointest Surg 2000; 4: 13-21	USA	5
5	Eur J Surg 2002; 168: 74-77	Sweden	2
6	J Gastrointestinal surg 2002; 6: 82-87	USA	3
7	Arch Surg 2002; 137: 557-563	USA	5
8	Der Chir 2005; 76: 273-281	Germany	7
9	J Gastrointestinal Surg 2005; 9: 1088-1093	USA	21
10	World J Surg 29; 203-207	Japan	1
11	Hepatogastroenterology 2007; 54: 2123-2128	Greece	2
12	Br J Surg 2008; 95: 1380-1386	Netherlands	26
13	Am J Surg 2008; 195: 741-747	Germany	13
14	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2011; 21: e332-e335	UK	1
15	Surgery 2012; 151: 681-690.	Netherlands	22

References 9, 4, 15 included cases of references 1, 2, 12, respectively.

FAP 4 例と外傷 1 例に施行したことを 1995 年に報告した。かれらは十二指腸を球部の一部を除いて切除後、挙上空腸を切開し、共通管を空腸内腔から縫合固定した。その後、十二指腸全切除や胃切除付加の有無、再建法などについて多くの修飾・改変が加えられている (Table 1)。PSD は進行十二指腸癌の合併のない前提で行う「予防的切除」の意味合いが強く、膵切除を伴わない点で魅力的な術式である。いまだに全世界的に報告例が少ないが、オランダでは Spiegelman stage III 1 例, stage IV 25 例の合計 26 例に対し、PPPD 3 例のほかに PSD 22 例が施行され、PSD が「予防的十二指腸切除術」の第 1 選択の術式となっている<sup>51)</sup>。PSD はわが国での認知度は低いが、われわれの施設では 2013 年 10 月～2015 年 3 月の間に Spiegelman stage IV の 10 例に PSD (十二指腸をすべて切除、Biloth-I 法で再建する幽門側胃切除を付加) (Fig. 3A-C) を施行し、3 例に粘膜内癌を認めた (未発表)。

FAP に合併する十二指腸ポリポシスに対する PD<sup>52)</sup> や PPPD<sup>53-55)</sup> の妥当性を示す報告もあるが、前向きな比較試験は全く行われておらず、最適な「予

防的 (膵頭) 十二指腸切除術」を明らかにするには今後の研究成果が待たれる。

#### (4) 乳頭部腺腫の頻度と Natural history

FAP 患者の 65～75%<sup>56,57)</sup> に乳頭部腫瘍を認める。しばしば膵炎の原因となる。乳頭部腺腫は乳頭開口部の白色調かつ結節状変化を伴うことが多いが、外見上ほとんど異常を認めない場合も多い。正常外観を呈する乳頭でも 20% 以上に生検上腺腫の組織像が得られる。十二指腸腺腫の数と乳頭腺腫の頻度の間には正の相関がある<sup>56)</sup>。

#### (5) 乳頭部腺腫の治療

近年の内視鏡的手技の発展に伴い、transduodenal ampullectomy は行われなくなり、endoscopic ampullectomy が主流となっている。FAP 患者のみを対象にした ampullectomy の報告は多くはないが、endoscopic ampullectomy の方が transduodenal ampullectomy より低侵襲であり、合併症はやや低いものの、局所再発が多いと考えられる。

Transduodenal ampullectomy の合併症は 21～60%<sup>58-62)</sup> に認められ、重症合併症 (pancreatitis, bilio-pancreatic fistula, pancreatic anastomotic steno-

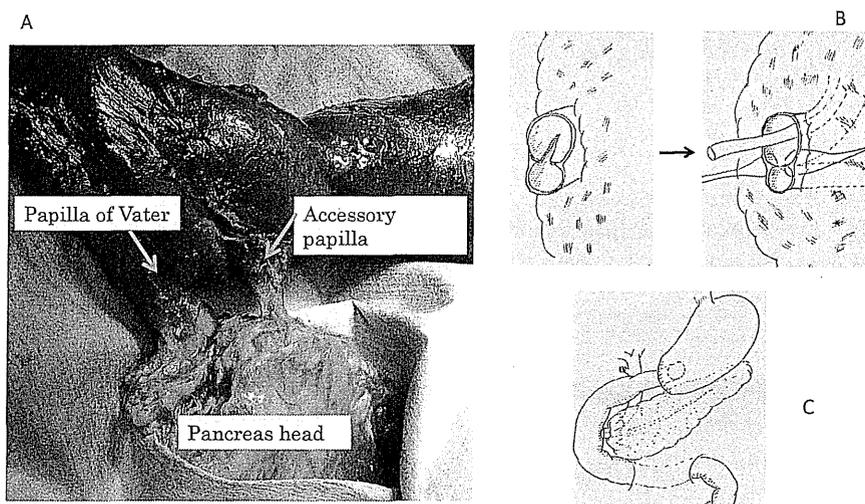


Fig. 3 (A) Photograph showing intraoperative findings during pancreas-sparing total duodenectomy. The common channel and accessory pancreatic duct are exposed. (B) Septoplasty followed by cannulation of the common bile duct and main pancreatic duct (C) Reconstruction in a Bilioth type-I fashion

sis) は 5～13% に生じる<sup>60,62)</sup>。Ouaissi ら<sup>62)</sup> は FAP 8 例に施行し、平均観察期間 58 ヶ月 (範囲: 24～119 ヶ月) で再発は認めなかったと報告している。Iwama ら<sup>58)</sup> の報告では FAP 7 例に施行し、carcinoma *in situ* 2 例、筋層に浸潤する癌 1 例を認めたが、平均観察期間 18 ヶ月 (範囲: 10～22 ヶ月) で再発を認めなかった。

Ma ら<sup>63)</sup> は FAP 28 例に対し、endoscopic ampullectomy を 1999 年～2010 年の間に行い、合併症として膵炎 (19.2%)、腹痛 (7.6%)、出血 (3.8%) に認め、3 例 (12%) に high-grade dysplasia を認めた。観察期間平均 (±標準偏差) 84.5 ± 36.2 ヶ月で、14 例 (58.3%) に再発を認めた。腺腫の大きさが 10mm 以上の方が 10mm 未満より再発率が高かった (76.9% vs. 36.4%,  $p=0.002$ )。Endoscopic ampullectomy の再発率について、FAP に合併する乳頭腺腫の方が散発性乳頭腺腫の場合より再発率が高いことは注目される。Irani ら<sup>64)</sup> は散発性 6% に対し FAP 17%、Catalano ら<sup>65)</sup> は散発性 4% に対し FAP 23% と報告している。Ampullectomy の適応となる乳頭腺腫として、Gluck ら<sup>66)</sup> は大きさ 10mm 以上、絨毛型、高度異型を、Iwama ら<sup>58)</sup> は protruding type の形態をあげているが、乳頭腺腫は長期間の観察で形態・悪性度とも変化しない場合が圧倒的に多く、切除の対象となる乳頭腺腫の絞り込みには今後のさ

らなる症例の集積が必要と思われる。

なお、乳頭部の腫瘍が固有筋層以深に浸潤する癌であると疑われる場合には PD あるいは PPPD が選択される。

### 3. デスモイド腫瘍 (desmoid tumor, DT)

DT は線維芽細胞あるいは線維筋芽細胞の monoclonal な増殖からなる腫瘍性病変である。転移はしないが、浸潤性に増殖する。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、尿管閉塞などをきたし、死因になり得る。現在まで、十分なエビデンスに基づく治療法は確立されていない。データの蓄積により、治療の標準化が提唱されてきているが、DT の natural course には不明な点も多く、個々の症例に応じた個別の治療法の選択も常に考慮しなくてはならない。

#### (1) 疫学

DT は 100 万人に 2～5 人<sup>67)</sup> の割合で発生する稀な腫瘍である。すべての DT のうち、2% が FAP 患者に発生したもので、FAP 患者では一般集団の 850 倍のリスクを有する<sup>68)</sup>。一般集団では体幹・四肢に好発するが、FAP 患者では腹壁 (特に創部)、腹腔内 (腸間膜、後腹膜) に好発する。FAP 患者における頻度は 10～25%<sup>69-72)</sup> と報告されているが、手術時に偶発的に発見されたものを含めると 31% との報

告もある<sup>73)</sup>。男女比は1:1.4で女性に多い<sup>1)</sup>。

## (2) 成因とリスク因子

遺伝的要因, 手術, 女性ホルモンの関与が考えられている。FAP患者の線維芽細胞を培養すると, 健常人よりも増殖抑制が低いことが知られている<sup>74,75)</sup>。また, 手術時にすでにDTのprecursor lesion (fibromatous plaque) が存在しており, 手術操作によってDTが発生することが示唆されている<sup>76)</sup>。DTはエストロゲンに感受性がある<sup>77-79)</sup>。Churchら<sup>80)</sup>は, 妊娠女性ではDTの増殖が緩慢で, ほとんど治療が必要ないことを見出し, プロゲステロンやプロラクチンがエストロゲンのDT増大作用に拮抗している可能性を指摘している。一般集団におけるDTでは $\beta$ -catenin 遺伝子 (CTNBI) 変異が<sup>81)</sup>, FAPではAPC 遺伝子の両アレルの異常 (two-hit) が原因と考えられている<sup>82)</sup>。DT発生のリスク因子として, germline mutationの部位 (genotype-phenotype relationship), 性別, 手術の既往, DT腫瘍の家族歴, 骨腫などの腸管外随伴病変の存在などが報告されている。コドン1,399あるいは1,444より3'側のgermline mutationがDTの発生と関連があるとする一方, 変異部位とは無関係であるとする報告がある。Sinhaら<sup>83)</sup>が4,625例のFAP患者を対象にDTのリスク因子に関するメタ解析を行ったところ, 80%までが40歳までに発生し, そのピークは20~30歳台で, 家族歴 (オッズ比7.02, 95%信頼区間4.15-11.9), コドン1,399より3'側の変異 (オッズ比4.37, 95%信頼区間2.14-8.91), 腹部手術の既往 (オッズ比OR 3.35, 95%信頼区間1.33-8.41), 女性 (オッズ比1.57, 95%信頼区間1.13-2.18) が有意なリスク因子であった。

## (3) 診断とサーベイランス

触診および画像診断で診断する。FAPの場合, 一般的に生検の必要はなく, 臨床的に診断する。触診では境界不明瞭で硬く, 可動性に乏しい腹壁あるいは腹腔内腫瘍として触知する。特に大腸切除後2~3年以内に発生しやすいので, この期間は6ヵ月毎に触診, 1年毎にCTあるいはMRI検査を行う。術後何年まで, あるいは何歳までDT発生を考慮したサーベイランスを行うかについて, コンセンサスは得られていない。

【CT】腫瘍の大きさ, 局在, 個数などの存在診断や進展程度や治療効果の判定に有用である。造影CT

では均一あるいは不均一に造影効果を有するisodensityあるいはhigh density massとして描出される。腹壁DTの場合には境界明瞭なことが多いが, 後腹膜あるいは腸間膜に存在する場合には明らかな境界を指摘できない場合が多い。同一患者でも, 大きさ, 発育速度, 発生部位により, 異なる造影効果を示すことに注意する。明らかな腫瘍を形成する前に, 腸間膜の索状変化 (mesenteric stranding), 渦巻き様肥厚 (whorled mesenteric thickening), あるいは腸管の牽引像 (bowel tethering) などの所見をしばしば認める<sup>84,85)</sup>。Alginら<sup>86)</sup>はCT enterographyがDTの局在や周囲臓器 (特に腸管) への浸潤の判定に有用と報告している。

【MRI】細胞密度と線維性結合組織のバランスにより, 種々の所見を呈する。一般に, heterogeneousで中間的なシグナル強度を呈する。T1強調画像では筋肉組織と比較してhypointenseないしisointenseなシグナルを呈することが多い<sup>87)</sup>。T2強調画像では筋肉と脂肪組織の中間のintensityを呈するが, hyperintensityであるほど腫瘍のcellularityを反映し, 増大速度の指標となる<sup>88)</sup>。

DTの診断能に関し, CTとMRIではほとんど差がないことが報告されている<sup>89)</sup>。また, <sup>18</sup>F-FDG-PETの診断的意義についても検討されているが, 結論は得られていない<sup>90,91)</sup>。

## (4) 薬物治療

【非ステロイド系抗炎症薬】従来非ステロイド系抗炎症薬のひとつであるsulindac (スリンダク) がFAPのDTに対し, first-line treatmentとして推奨されてきた<sup>92-94)</sup>。Sulindacは半減期の比較的長いindomethacine類似物質で, 腫瘍増殖に対する抑制作用はCOX (cyclooxygenase) -2およびprostaglandin synthaseの阻害によると推定される<sup>95)</sup>。1日用量は200~400mgで, 消化管出血, 胃潰瘍などの副作用に注意する。数ヵ月から数年間の投与が必要で, 有効性の評価には2年程度を要する<sup>94)</sup>。Sulindacの腫瘍縮小効果を示す報告は少ない。Nieuwenhuisら<sup>96)</sup>の報告によると, FAP 12例の5年PFSが50%であった。また, DTの縮小 (消退) ないし安定化は27.6~29%<sup>97,98)</sup>と報告されている。以上から, sulindacにはDTの縮小という点では大きな期待はかけられず, むしろ, “wait and evaluate”に用いられる程度<sup>99)</sup>と考える方が妥当である。

Table 2 Summary of doxorubicin plus dacarbazine therapy for desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis.

Number of cases	Treatment effect	References
2	1CR, 1PR	Cancer 1993; 72: 3244-3247
2	2CR	Dis Colon Rectum 1994; 37: 260-267
3	3PR	Can J Surg 1996; 39: 247-252
5	1CR, 3PR	Dis Colon Rectum 1997; 798-801
8	2CR, 4PR	Dis Colon Rectum 2001; 44: 1268-1273
1	1PD	Br J Cancer 2011; 104: 37-42
7	3CR, 4PR	J Clin Oncol 2006; 24: 102-1-5
2	1CR, 1PR	Oncol Rep 2013; 29: 1751-1755
1	1CR	Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 222-226
Total: 31	11CR, 16PR, 1PD	

CR: complete response; PR: partial response; PD: progressive disease

【抗エストロゲン薬】様々な抗エストロゲン薬の効果が検討されてきた。Clark ら<sup>98)</sup>は tomaxifen の投与により 19% の DT が縮小あるいは安定化したと報告している。Hansmann ら<sup>99)</sup>は 13 例に tomaxifen と sulindac を併用し、6 例に安定化、4 例に縮小を認めたと報告している。Tomasifen と sulindac の併用効果について controlled study は行われておらず、明らかではないが、Desurmont ら<sup>97)</sup>は tomaxifen (n = 15) で 40%、tomoxifen + sulindac (n = 12) で 50% に効果 (安定化 + 縮小) がみられたと報告している。Tamoxifen 服用中は妊娠率を増加させるため、避妊が勧められる。またワルファリンカリウムの作用を増強させることにも注意が必要である。Raloxifene にも FAP 合併 DT にも高い効果が報告されている<sup>100)</sup>。

【チロシンキナーゼ阻害薬】Imatinib の効果が検討されている。Desurmont ら<sup>97)</sup>は FAP 11 例に用い 4 例 (36%) に安定化あるいは縮小を認めた。Chugh ら<sup>101)</sup>は手術不能 DT 51 例 (FAP 8 例を含む) に対し、imatinib を投与し、1 年 PFS 66% であったが、腫瘍の縮小を認めたのは 3 例 (6%) に過ぎなかったと報告している。したがって、Imatinib の効果に大きな期待はかけられないと考えてよい。

【殺細胞性化学療法 (cytotoxic chemotherapy)】1993 年、Patel ら<sup>102)</sup>が FAP を含む DT 9 例に doxorubicin (DOX) + dacarbazine (DTIC) を中央値 5 コース行い、全例で腫瘍の縮小あるいは安定化を認めたと報告した。その後 Hamilton ら<sup>103)</sup>がホルモン療法に抵抗性の FAP 合併 DT に対し、DOX (60-90mg/m<sup>2</sup>) + DTIC 療法 (1,000mg/m<sup>2</sup>) を 7 コース行ったとこ

ろ、著効したが、有害事象のために減量が必要であることを報告した。その後も FAP 合併 DT に対する DOX + DTIC 療法の有効性の報告は続き (Table 2), FAP 合併 DT に対する殺細胞性化学療法として、現在最も promising なレジメンと考えられる。有害事象として骨髄抑制、神経障害、心筋障害に対し注意が必要である。本治療は急速増大あるいは life-threatening な状態に対する治療法であり、より低侵襲性の治療を選択した場合、本治療を施行する機会を失う可能性があり、この点について十分な注意が必要である<sup>97)</sup>。DOX に carboplatin や isofamide などの併用療法も試されているが、その効果は一定していない<sup>96)</sup>。Azzarelli ら<sup>104)</sup>は 30 例の DT に methotrexate (MTX) (30mg/m<sup>2</sup> + vinblastine (VBL) (6 mg/m<sup>2</sup>) 療法を 10 日間毎、中央値 38 サイクル施行し、PR 12 例、SD 18 例と報告した。MTX + VBL 療法の方が DOX + DTIC 療法よりも毒性が軽微であり、FAP 合併 DT にも施行され、有効性も報告されている<sup>105)</sup>。しかしながら、FAP 患者については DOX + DTIC 療法と比較して症例の蓄積が少ない。

#### (5) 外科治療

【腹壁 DT】腹壁 DT 腫瘍に対する切除は合併症の発生率が低く、安全であるので推奨できる<sup>96, 106-108)</sup>。Desurmont ら<sup>97)</sup>の報告では、腹壁 DT 単独の FAP 17 例中 12 例に手術を行い、11 例 (92%) に完全切除が可能であった。腹壁 DT は切除後の再発も 18~40%<sup>97, 98)</sup> と高く、再発のリスクを減らすために十分な切除マージン (1 cm 以上) を確保することが提唱されている<sup>107)</sup>。しかしながら、われわれの DT の APC 遺伝子の体細胞変異の検索<sup>109)</sup>では、完全切除後

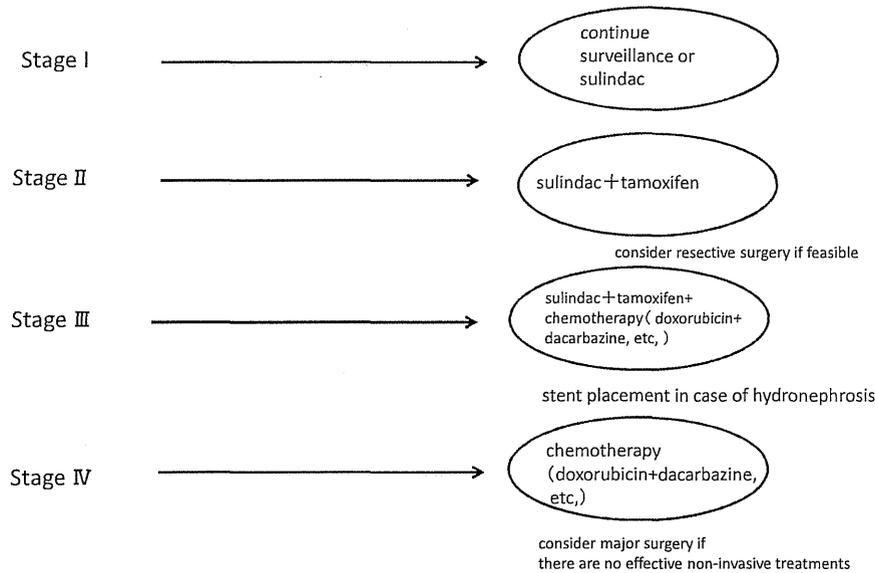


Fig. 4 Treatment strategy for intra-abdominal desmoid tumors based on the classification by Church and associates.

に新たな腫瘍が発生することが証明されており、十分な切除マーゲンをとって再発率の低下に寄与しない可能性がある。

【腹腔内 DT】腹腔内 DT は完全切除できる可能性はきわめて低く、手術死亡も高率であるため、バイパスや腹腔内膿瘍に対するドレナージ目的などの理由を除けば、手術の対象にはならない。通常は化学療法を選択する。Desurmont ら<sup>97)</sup>は腹腔内 DT 単独 47 例に対し、17 例の手術を行い、完全切除は 6 例 (35%) にのみ可能であった。

(6) Church 分類による腹腔内 DT に対する治療方針

腹腔内 DT に対する治療方針は確立されていない。Church ら<sup>110)</sup>、Peterschulte ら<sup>95)</sup>が staging system を提唱している。なかでも Church の分類は治療法を提示していること、予後を反映することで、現在最も有用な staging system と考えられる。Church 分類は腹腔内 DT を最大径 (<10cm, 10-20cm, >20cm)、症状 (nil, mild, severe, life-threatening)、増大速度 (none, slow, rapid) から stage I ~stage IV の 4 段階からなる。Stage I/II であれば、慎重な経過観察、sulindac (+tamoxifen) あるいは外科的切除 (周囲臓器に浸潤が著明でない時) が考慮される。最大径 >20cm かつ life-threatening, あるいは 3 ヶ月で 50% を超える増大 (rapid

growth) を認める stage IV では sulindac や tamoxifen の効果は期待し難い。これらの薬剤に無効な場合には 2 次治療を行う機会を失う可能性があるため、躊躇することなく DOX+DTIC などの化学療法を行う。尿管閉塞 (stage III) にはステントの留置が推奨される。薬物治療に反応しない腹腔内 DT について、手術を考慮せざるを得ない状況があるが、その適応は専門家による慎重な判断が求められる。なお、放射線治療は小腸障害のため、推奨されない。Fig. 4 に Church 分類に準じた腹腔内 DT の治療方針を示した。

おわりに

FAP の大腸外随伴病変のうち、胃・十二指腸病変と DT について、その特徴と対処法について文献的考察を中心に概説した。治療方針を決定する根拠となる多くの文献は、専門施設からの長期間にわたる後方視研究が大部分であり、治療法の推奨レベルが高いものはほとんど存在しない。本稿で述べた事項は現状における最適な治療方針を示したと考えている。今後、質の高い前向き研究により、FAP の随伴病変の悪性化による死亡を制御できる日を期待したい。

## 謝 辞

遺伝子の塩基配列の記載法についてご教示いただきました, 埼玉医科大学ゲノム医学研究センタートランスレーショナルリサーチセンター 准教授 江口英孝先生に深謝いたします。

利益相反: なし

## 文 献

- 1) Iwama T, Tamura K, Morita T, et al: A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol* 9 : 308-316, 2004
- 2) Iida M, Yao T, Itoh H, et al: Natural history of fundic gland polyposis in patients with familial adenomatous polyposis coli/Gardner's syndrome. *Gastroenterology* 89 : 1021-1025, 1985
- 3) Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, et al: Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 28 : 306-314, 1987
- 4) Domizio P, Talbot IC, Spigelman AD, et al: Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol* 43 : 738-743, 1990
- 5) Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al: Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 180-185, 2008
- 6) Maehata Y, Esaki M, Hirahashi M, et al: Duodenal adenomatous polyposis in Japanese patients with familial adenomatous polyposis. *Dig Endosc* 26 Suppl 2 : 30-34, 2014
- 7) Toyooka M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, et al: Somatic mutations of the adenomatous polyposis coli gene in gastroduodenal tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 55 : 3165-3170, 1995
- 8) Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, et al: Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 157 : 747-754, 2000
- 9) Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, et al: Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 51 : 485-489, 2002
- 10) Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, et al: Dysplastic changes in gastric fundic gland polyps of patients with familial adenomatous polyposis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31 : 192-197, 1999
- 11) Garrean S, Hering J, Saied A, et al: Gastric adenocarcinoma arising from fundic gland polyps in a patient with familial adenomatous polyposis syndrome. *Am Surg* 74 : 79-83, 2008
- 12) Attard TM, Giardiello FM, Argani P, et al: Fundic gland polyposis with high-grade dysplasia in a child with attenuated familial adenomatous polyposis and familial gastric cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 32 : 215-218, 2001
- 13) Coffey RJ Jr, Knight CD Jr, van Heerden JA, et al: Gastric adenocarcinoma complicating Gardner's syndrome in a North American woman. *Gastroenterology* 88 : 1263-1266, 1985
- 14) Goodman AJ, Dundas SA, Scholefield JH, et al: Gastric carcinoma and familial adenomatous polyposis (FAP). *Int J Colorectal Dis* 3 : 201-203, 1988
- 15) Hofgärtner WT, Thorp M, Ramus MW, et al: Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 94 : 2275-2281, 1999
- 16) Zwick A, Munir M, Ryan CK, et al: Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 113 : 659-663, 1997
- 17) Sekine S, Shimoda T, Nimura S, et al: High-grade dysplasia associated with fundic gland polyposis in a familial adenomatous polyposis patient, with special reference to APC mutation profiles. *Mod Pathol* 17 : 1421-1426, 2004
- 18) Wu TT, Kornacki S, Rashid A, et al: Dysplasia and dysregulation of proliferation in foveolar and surface epithelia of fundic gland polyps from patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Surg Pathol* 22 : 293-298, 1998
- 19) Arnason T, Liang WY, Alfaro E, et al: Morphology and natural history of familial adenomatous polyposis-associated dysplastic fundic gland polyps. *Histopathology* 65 : 353-362, 2014
- 20) Iida M, Yao T, Itoh H, et al: Natural history of gastric adenomas in patients with familial adenomatous polyposis coli/Gardner's syndrome. *Cancer* 61 : 605-611, 1988
- 21) Park SY, Ryu JK, Park JH, et al: Prevalence of gastric and duodenal polyps and risk factors for duodenal neoplasm in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Gut Liver* 5 : 46-51, 2011
- 22) Wood LD, Salaria SN, Cruise MW, et al: Upper GI tract lesions in familial adenomatous polyposis (FAP): enrichment of pyloric gland adenomas and other gastric and duodenal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 38 : 389-393, 2014
- 23) Ngamruengphong S, Boardman LA, Heigh RI, et al: Gastric adenomas in familial adenomatous polyposis are common, but subtle, and have a benign course. *Hered Cancer Clin Pract* 12 : 4, 2014
- 24) Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, et al: Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 51 : 485-489, 2002
- 25) Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ: Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1 : 1149-1151, 1988
- 26) Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J: The impact of

- familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 217 : 101-108, 1993
- 27) Park JG, Park KJ, Ahn YO, et al: Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 35 : 996-998, 1992
  - 28) Shibata C, Ogawa H, Miura K, et al: Clinical characteristics of gastric cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Tohoku J Exp Med* 229 : 143-146, 2013
  - 29) National Comprehensive Cancer Network: NCC Clinical guidelines in Oncology V.L. 2010 Colorectal Screening. <http://nccn.org>
  - 30) Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al: Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 50 : 636-641, 2002
  - 31) Vasen HF, Bülow S, Myrholm T, et al: Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 40 : 716-719, 1997
  - 32) Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al: Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology* 121 : 1127-1135, 2001
  - 33) Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al: The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 102 : 1980-1982, 1992
  - 34) Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al: Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 33 : 639-642, 1990
  - 35) Belchetz LA, Berk T, Bapat BV, et al: Changing causes of mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 39 : 384-387, 1996
  - 36) Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, et al: Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol* 47 : 709-710, 1994
  - 37) Gallinger S, Vivona AA, Odze RD, et al: Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in periampullary adenomas and carcinomas from familial adenomatous polyposis patients. *Oncogene* 10 : 1875-1878, 1995
  - 38) Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al: Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 53 : 381-386, 2004
  - 39) de Vos tot Nederveen Cappel WH, Järvinen HJ, Björk J, et al: Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 90 : 705-710, 2003
  - 40) Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al: Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 2 : 783-785, 1989
  - 41) Parc Y, Mabrut JY, Shields C: Surgical management of the duodenal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 98 : 480-484, 2011
  - 42) Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, et al: Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 54 : 1034-1043, 2005
  - 43) Alarcon FJ, Burke CA, Church JM, et al: Familial adenomatous polyposis: efficacy of endoscopic and surgical treatment for advanced duodenal adenomas. *Dis Colon Rectum* 42 : 1533-1536, 1999
  - 44) Penna C, Phillips RK, Tiret E, et al: Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two European centres. *Br J Surg* 80 : 1027-1029, 1993
  - 45) Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H: Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 31 : 412-416, 1999
  - 46) Norton ID, Geller A, Petersen BT, et al: Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. *Am J Gastroenterol* 96 : 101-106, 2001
  - 47) Dixon E, Vollmer CM Jr, Sahajpal A, et al: Transduodenal resection of peri-ampullary lesions. *World J Surg* 29 : 649-652, 2005
  - 48) Biasco G, Nobili E, Calabrese C, et al: Impact of surgery on the development of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 49 : 1860-1866, 2006
  - 49) Balmforth DC, Phillips RK, Clark SK: Advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis: how frequently should patients be followed up after successful therapy? *Fam Cancer* 11 : 553-557, 2012
  - 50) Chung RS, Church JM, vanStolk R: Pancreas-sparing duodenectomy: indications, surgical technique, and results. *Surgery* 117 : 254-259, 1995
  - 51) van Heumen BW, Nieuwenhuis MH, van Goor H, et al: Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: a nationwide retrospective cohort study. *Surgery* 151 : 681-690, 2012
  - 52) Skipworth JR, Morkane C, Raptis DA, et al: Pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal and ampullary adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *HPB (Oxford)* 13 : 342-349, 2011
  - 53) Gallagher MC, Shankar A, Groves CJ, et al: Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 91 : 1157-1164, 2004
  - 54) Müller MW, Dahmen R, Königer J, et al: Is there an advantage in performing a pancreas-preserving total duodenectomy in duodenal adenomatosis? *Am J Surg* 195 : 741-748, 2008
  - 55) Caillie F, Paye F, Desaint B, et al: Severe duodenal involvement in familial adenomatous polyposis treated by pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 19 : 2924-2931, 2012
  - 56) Burke CA, Beck GJ, Church JM, et al: The natural history of untreated duodenal and ampullary adenomas in patients with familial adenomatous polyposis followed in an endoscopic surveillance program. *Gastrointest Endosc* 49 : 358-364, 1999
  - 57) Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, et al: Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 95 : 1557-1562, 2000

- 58) Iwama T, Tomita H, Kawachi Y, et al: Indications for local excision of ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *J Am Coll Surg* 179 : 462-464, 1994
- 59) Posner S, Colletti L, Knol J, et al: Safety and long-term efficacy of transduodenal excision for tumors of the ampulla of Vater. *Surgery* 128 : 694-701, 2000
- 60) Miossec S, Parc R, Paye F: Ampullectomy in benign lesion: indications and results. *Ann Chir* 129 : 73-78, 2004
- 61) Sa Cunha A, Larroudé D, Laurent C, et al: Value of surgical ampullectomy in the management of benign ampullary tumors. *Ann Chir* 130 : 32-36, 2005
- 62) Ouaïssi M, Panis Y, Sielezneck I, et al: Long-term outcome after ampullectomy for ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 48 : 2192-2196, 2005
- 63) Ma T, Jang EJ, Zukerberg LR, et al: Recurrences are common after endoscopic ampullectomy for adenoma in the familial adenomatous polyposis (FAP) syndrome. *Surg Endosc* 28 : 2349-2356, 2014
- 64) Irani S, Arai A, Ayub K, et al: Papillectomy for ampullary neoplasm: results of a single referral center over a 10-year period. *Gastrointest Endosc* 70 : 923-932, 2009
- 65) Catalano MF, Linder JD, Chak A, et al: Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 59 : 225-232, 2004
- 66) Gluck N, Strul H, Rozner G, et al: Endoscopy and EUS are key for effective surveillance and management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 81 : 960-966, 2015
- 67) Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P: The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 151 : 230-237, 1986
- 68) Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al: Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 35 : 377-381, 1994
- 69) Lotfi AM, Dozois RR, Gordon H, et al: Mesenteric fibromatosis complicating familial adenomatous polyposis: predisposing factors and results of treatment. *Int J Colorectal Dis* 4 : 30-36, 1989
- 70) Bertario L, Russo A, Sala P, et al: Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 95 : 102-107, 2001
- 71) Heinimann K, Müllhaupt B, Weber W, et al: Phenotypic differences in familial adenomatous polyposis based on APC genemutation status. *Gut* 43 : 675-679, 1998
- 72) Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al: Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 48 : 515-521, 2001
- 73) Hartley JE, Church JM, Gupta S, et al: Significance of incidental desmoids identified during surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 47 : 334-338, 2004
- 74) Kopelovich L: Skin fibroblasts from humans genetically predisposed to colon cancer are abnormally sensitive to SV40. *Cancer Invest* 2 : 333-338, 1984
- 75) Rasheed S, Gardner MB: Growth properties and susceptibility to viral transformation of skin fibroblasts from individuals at high genetic risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 66 : 43-49, 1981
- 76) Clark SK, Smith TG, Katz DE, et al: Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 85 : 970-973, 1998
- 77) Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al: High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 100 : 612-620, 2004
- 78) Leithner A, Gapp M, Radl R, et al: Immunohistochemical analysis of desmoid tumours. *J Clin Pathol* 58 : 1152-1156, 2005
- 79) Hong H, Nadesan P, Poon R, et al: Testosterone regulates cell proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumour). *Br J Cancer* 104 : 1452-1458, 2011
- 80) Church JM, McGannon E: Prior pregnancy ameliorates the course of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 43 : 445-450, 2000
- 81) Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G, et al: Frequent mutations in the beta-catenin gene in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis. *Oncol Res* 10 : 591-594, 1998
- 82) Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, et al: Coexistence of somatic and germ-line mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 53 : 5079-5082, 1993
- 83) Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, et al: Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 13 : 1222-1229, 2011
- 84) Clark SK, Smith TG, Katz DE, et al: Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 85 : 970-973, 1998
- 85) Middleton SB, Clark SK, Matravets P, et al: Stepwise progression of familial adenomatous polyposis-associated desmoid precursor lesions demonstrated by a novel CT scoring system. *Dis Colon Rectum* 46 : 481-485, 2003
- 86) Algin O, Evrimler S, Ozmen E, et al: Desmoid Tumor Associated With Familial Adenomatous Polyposis: Evaluation With 64-Detector CT Enterography. *Iran J Radiol* 9 : 32-36, 2012
- 87) Azizi L, Balu M, Belkacem A, et al: MRI features of mesenteric desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol* 184 : 1128-1135, 2005
- 88) Healy JC, Reznick RH, Clark SK, et al: MR appearances of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol* 169 : 465-472, 1997
- 89) Sinha A, Hansmann A, Bhandari S, et al: Imaging assessment of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis: is state-of-the-art 1.5 T MRI better than 64-MDCT? *Br J Radiol* 85 : e254-261, 2012

- 90) Basu S, Nair N, Banavali S: Uptake characteristics of fluorodeoxyglucose (FDG) in deep fibromatosis and abdominal desmoids: potential clinical role of FDG-PET in the management. *Br J Radiol* 80 : 750-756, 2007
- 91) Bhandari S, Taylor NJ, Sinha A, et al: Can combined 18F-FDG-PET and dynamic contrast-enhanced MRI predict behavior of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis? *Dis Colon Rectum* 55 : 1032-1037, 2012
- 92) Sturt NJ, Clark SK: Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 5 : 275-285, 2006
- 93) Tanaka K, Yoshikawa R, Yanagi H, et al: Regression of sporadic intra-abdominal desmoid tumour following administration of non-steroidal anti-inflammatory drug. *World J Surg Oncol* 6 : 17, 2008
- 94) Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al: Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 35 : 29-33, 1992
- 95) Peterschulte G, Lickfeld T, Mölslein G: The desmoid problem. *Chirurg* 71 : 894-903, 2000
- 96) Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, et al: Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 104 : 37-42, 2011
- 97) Desurmont T, Lefèvre JH, Shields C, et al: Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis patients: responses to treatments. *Fam Cancer* 14 : 31-39, 2015
- 98) Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, et al: Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 86 : 1185-1189, 1999
- 99) Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al: High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 100 : 612-620, 2004
- 100) Tonelli F, Ficari F, Valanzano R, et al: Treatment of desmoids and mesenteric fibromatosis in familial adenomatous polyposis with raloxifene. *Tumori* 89 : 391-396, 2003
- 101) Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al: Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 16 : 4884-4891, 2010
- 102) Patel SR, Evans HL, Benjamin RS: Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* 72 : 3244-3247, 1993
- 103) Hamilton L, Blackstein M, Berk T, et al: Chemotherapy for desmoid tumours in association with familial adenomatous polyposis: a report of three cases. *Can J Surg* 39 : 247-252, 1996
- 104) Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al: Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 92 : 1259-1264, 2001
- 105) Kono T, Tomita I, Chisato N, et al: Successful low-dose chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of an ileoanal pouch mesenteric desmoid tumor: report of a case. *Dis Colon Rectum* 47 : 246-249, 2004
- 106) Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, et al: A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 93 : 1258-1264, 2006
- 107) Bertani E, Chiappa A, Testori A, et al: Desmoid tumors of the anterior abdominal wall: results from a monocentric surgical experience and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 16 : 1642-1649, 2009
- 108) Melis M, Zager JS, Sondak VK: Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative surgical margin? *J Surg Oncol* 98 : 594-602, 2008
- 109) Iwama T, Kuwabara K, Ushiyama M, et al: Identification of somatic APC mutations in recurrent desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis to determine actual recurrence of the original tumor or de novo occurrence. *Fam Cancer* 8 : 51-54, 2009
- 110) Church J, Lynch C, Neary P, et al: A desmoid tumor-staging system separates patients with intra-abdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum* 51 : 897-901, 2008

## Management for Extracolonic Manifestations in Familial Adenomatous Polyposis —Gastro-duodenal lesions and Desmoid tumors—

Hideyuki Ishida, Yuichiro Watanabe, Noriyasu Chika, Yusuke Tajima,  
Okihide Suzuki, Takeaki Matsuzawa, Minoru Fukuchi, Yoichi Kumagai,  
Keiichiro Ishibashi, Erito Mochiki and Takeo Iwama  
Department of Digestive Tract and General Surgery

A prophylactic gastrectomy is not indicated for patients with familial adenomatous polyposis (FAP) because of the low malignant potential of fundic gland polyposis and gastric adenomas, but it should be kept in mind that the risk of gastric cancer is higher in FAP patients than in the general populations in East Asian countries. Since duodenal carcinoma, including ampullary carcinoma, is a leading cause of death after a prophylactic (procto) colectomy, the management of such pre-malignant lesions is important. Meticulous endoscopic surveillance or surgical interventions, such as a pancreas-preserving duodenectomy, should be considered in patients with Spigelman stage IV duodenal polyposis, in whom the malignant potential is significantly increased. A transduodenal or endoscopic papillectomy is an alternative approach to adenomas of the duodenal papilla. Desmoid tumors (DTs) frequently occur after a (procto) colectomy. Surgical resection is the preferred approach for intra-abdominal wall DTs. The classification proposed by Church and coworkers is useful for making a decision regarding the management of intraabdominal DTs. Cytotoxic chemotherapy (dacarbazine plus doxorubicin) is a useful regimen for Church stage III/IV disease.

(依頼原稿)



## 大腸癌の危険因子

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Hereditary colorectal cancer: familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, Lynch syndrome

石田 秀行

岩間 毅夫

**Key words** : 家族性大腸腺腫症, *MUTYH* 関連ポリポーシス, リンチ症候群

## はじめに

全大腸癌の5-10%程度が遺伝性の要因が強く関与していると考えられている。

本稿では、原因遺伝子の生殖細胞系列変異が同定され、大腸癌が一般集団より明らかに高率に発生する遺伝性大腸癌のうち、日常診療で遭遇する機会が多い家族性大腸腺腫症とリンチ症候群、および家族性大腸腺腫症と鑑別を要す*MUTYH* 関連ポリポーシスについて、主に臨床的観点から概説する。



## 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP)

## 1) 概要

*APC* 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疾患である。*APC* 遺伝子の両アレルの不活化 (biallelic inactivation) が FAP に発生する腫瘍の原因と考えられている。通常100個以上の大腸腺腫を伴い (古典的 FAP)、放置すれば60歳までにはほぼ100%に大腸癌が発生する。腺腫が大腸癌の母地と考えられており、adenoma-carcinoma sequence の典型的な

モデルである。大腸癌を発症する前に大腸を切除すること (予防的大腸切除) が大腸癌による死亡リスクを減少させる唯一確実な方法である。我が国の登録データ<sup>1)</sup>によれば、全死因に対する大腸癌の割合は減少傾向であり、全死因の死亡年齢も上昇している (図1-a, b)。FAPの大腸以外に発生する随伴病変の発生リスクは一般集団より高く<sup>2)</sup> (表1)、大腸癌の制御のほかにも他臓器にわたるサーベイランスが必要である。近年、FAPの大腸病変に対する staging (リスク評価) と治療方針が提唱されているが、その妥当性に対する検証が今後求められる<sup>3)</sup>。

## 2) 頻度

我が国における頻度は出生17,400あたり1人と推定されている。欧米の登録データの報告においても10,000-20,000あたり1人と報告されている。FAPに合併する大腸癌は全大腸癌の1%ないし0.5%未満と推定されている。

## 3) 診断

診断は、家族歴や随伴病変を考慮した臨床的診断あるいは遺伝子検査によって行われる。大腸全域で腺腫が100個以上認められる場合には、常染色体優性遺伝を示唆する家族歴を認めなくても FAP と診断できる (例外として後述する

Hideyuki Ishida, Takeo Iwama: Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科

