

図1 家族性大腸腺腫症の主要な死因(a), 家族性大腸腺腫症の死亡時平均年齢の推移(b) (文献⁹⁾より引用)

表1 家族性大腸腺腫症のおもな大腸外随伴病変の発生リスク(文献⁹⁾より引用)

随伴病変の種類	一般集団に対するリスク比
胃癌(東アジア)	3-4
十二指腸癌全体	250-330.8
十二指腸乳頭癌	123.7
甲状腺癌(女性)	23-160
肝芽腫	176-420
副腎腫瘍	2.3-12.5
脳腫瘍全体(女性)	7
髓芽腫(女性)	92
デスマイド腫瘍	850

MUTYH 関連ポリポーシスがある)。大腸腺腫が100個以上のいわゆる古典的FAPでは、腺腫密度によって密生型と非密生型に分類されることがある。密生型と非密生型の境界として、1,000個、2,000個、5,000個、10個/cm²などが提唱されている。大腸腺腫が10-99個の場合、attenuated FAP(AFAP)が疑われる。AFAPは古典的FAPと比較して、腺腫密度が低いほかに、診断年齢が高齢、右側結腸優位、遺伝子診断陰性の頻度が高い、などの特徴がある。家族歴のないFAPが20-30%存在するが、その多くは新

生発端者 *de novo mutation* である。我が国では APC 遺伝子検査は保険収載されておらず、遺伝カウンセリングを経て医学研究あるいは患者・血縁者の自己負担により行う(通常は末梢静脈血を用いる)。

4) 大腸切除の術式選択と術後サーベイランス
 予防的切除の術式としては、大腸全摘・回腸嚢肛門吻合術(ileal-pouch-anal anastomosis: IPAA)が標準的であるが、結腸全摘・回腸直腸吻合術(ileorectal anastomosis: IRA)も選択肢となる。IPAAには直腸粘膜を切除して回腸嚢の底部と歯状線を縫合するhandsewn IPAAと、外科的肛門管と回腸嚢の底部を通常double stapling techniqueで器械吻合するstapled IPAA(ileo-anal canal anastomosis: IACAとも呼称される)に大別される。IPAAとIRAのどちらを選択するかは大腸腺腫密度、直腸癌合併の有無、年齢・性別を含んだ社会環境(就学、就職、結婚、出産など)、デスマイド腫瘍の発生状況などを総合的に考慮して決定する。

イタリアの登録データ⁹⁾によれば、IRA後の直腸癌の累積発生率は15年、25年で各々14.5%、25.2%であり、そのうちの約30%が直腸癌のために死亡している。von Roomら⁹⁾の報告

では、術後10年でstapled IPAAでは51.1%, handsewn IPAAでは22.6%に残存直腸粘膜に腺腫を認めている($p < 0.01$)。したがって、stapled IPAAにおいてもわずかに残った直腸粘膜からの癌の発生が危惧されるが、その報告は少ない。いずれにしても、大腸切除後の残存大腸に対するサーベイランスは重要である。

5) 大腸外随伴病変に対するサーベイランス

十二指腸腺腫、乳頭腺腫に対するサーベイランスは特に重要である。十二指腸腺腫の客観的評価法にはSpigelman分類がある。十二指腸腺腫の累積発生率は50歳、70歳で各々約50%、70%である。Spigelman分類stage IVでは経過観察中の十二指腸癌の合併が高率(～36%)⁶⁾であるため、専門家による6-12カ月ごとの内視鏡的サーベイランスあるいは手術(臍頭十二指腸切除術、幽門温存臍頭十二指腸切除術、あるいは臍温存全十二指腸切除術)が考慮される。乳頭腺腫に対する局所切除(内視鏡的あるいは観血的)は合併症が多く、再発も高率であり、慎重に適応を決定する必要がある。

デスマイド腫瘍は大腸切除後2-3年以内の女性に発生することが多い。通常腸間膜や後腹膜のほかに腹壁(特に創部)に発生する。デスマイド腫瘍に対する治療法についてコンセンサスは得られていないが、腹壁(特に創部)に発生した場合には切除を考慮する。腹腔内に発生したデスマイド腫瘍の完全切除はしばしば困難である。後腹膜デスマイド腫瘍の増大による尿管閉塞には尿管ステント留置を行い、腸閉塞にはバイパス術を考慮する。腹腔内デスマイド腫瘍に対するChurch分類⁷⁾のstage IIIあるいはstage IVでは、抗エストロゲン薬であるタモキシフェンや、COX-2阻害薬であるスリダクなどが奏効しない場合が多いので、ダカルバジン+ドキソルビシンなどの殺細胞性抗癌薬を用いた化学療法を考慮する。

甲状腺乳頭癌は女性FAP患者に多く、CMVPTC(cribriform-morula variant of papillary thyroid carcinoma)という特徴的な所見からFAPが診断されることもある。FAPに合併した甲状腺乳頭癌は予後が極めて良好であり、

QOLを考慮して可能であれば甲状腺全摘術を選択しないことが望ましい。そのほかの随伴病変として肝芽腫、脳腫瘍(髄芽腫)、副腎腫瘍、骨腫、先天性網膜色素上皮肥大などがある。

2) MUTYH関連ポリポーシス(MUTYH-associated polyposis)

1) 概要

APC遺伝子変異を認めなかった兄弟で、塩基除去修復遺伝子である*MUTYH*遺伝子の両側のアレル異常(常染色体劣性遺伝)が証明され⁸⁾、*MUTYH*関連ポリポーシスと命名された。罹患者の遺伝子型は両アレルとも同一変異のホモ接合(homozygous)か、異なる二つの変異アレルからなる複合型ヘテロ接合(compound heterozygous)である。DNAの酸化によりゲノムDNAにoxo-7,8-dihydro-27-deoxyguanosine(8-oxo-G)が生じる。8-oxo-Gはアデニンとの対合、DNA複製および細胞分裂を経て、G:C塩基対からT:A塩基対への変異(G:T→T:A transversion)を生じる可能性がある。*MUTYH*関連ポリポーシスの大腸癌では*APC*遺伝子にG:T→T:A transversionが生じていることは確認されているが、腫瘍発生のメカニズムには不明な点が多い。我が国からの報告は極めて少ないが、大腸腺腫症の5%程度と推定されている。大腸腺腫数は20-1,000個程度で、多くは100個以内であり、AFAPとの鑑別を要する。古典的FAPより高齢(40-60歳)で大腸癌を発症する。FAPと同様に、十二指腸ポリポーシス、十二指腸癌や甲状腺癌を合併することが知られているが、FAPではあまりみられない悪性腫瘍の発生も数多く報告されている⁹⁾。大腸切除はFAPに準じて行われる。

3) リンチ症候群(Lynch syndrome: LS)

1) 概要

ミスマッチ修復遺伝子である*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*各遺伝子のいずれかの生殖細胞系列変異、あるいは*EPCAM*遺伝子の3'側の欠

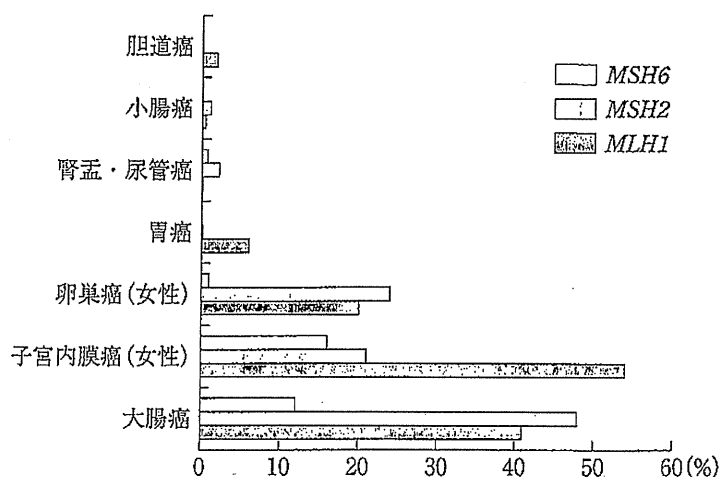


図2 リンチ症候群遺伝子別累積(70歳)癌発生率
(文献¹¹⁾より引用)

損を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。EPCAM 遺伝子はミスマッチ修復遺伝子ではないが、その3'側の欠損がread-through現象によってMSH2遺伝子のプロモーター領域の高メチル化を惹起し、結果的にMSH2遺伝子の転写が抑制される¹⁰。ミスマッチ修復関連遺伝子のbiallelic inactivationが、体細胞におけるアポトーシス、DNA修復、細胞増殖、シグナル伝達などに関わる多くの遺伝子の短い塩基配列の繰り返し(マイクロサテライト)に異常をきたし、その蓄積によって各臓器の腫瘍が発生すると考えられている。大腸腺腫はLSの大腸癌の前癌病変と考えられ、その発育の速さからrapid adenoma-carcinoma sequenceあるいはaggressive adenomaなどの呼称がある。大腸癌(平均発生年齢:45歳前後)を中心に子宮内膜癌、卵巣癌、腎盂・尿管癌、胃癌、膵・胆道癌、皮脂腺腫瘍などが発生する。近年、乳癌、前立腺癌、膀胱癌などもLSの関連癌と考えられている。LSの大腸癌は散发性大腸癌と比較して、右側発生、異時性・同時性重複癌、低分化腺癌・粘液癌の頻度が高く、印環細胞様分化や腫瘍内リンパ球浸潤、クローン病反応などがしばしばみられる。各臓器の発癌リスクと生殖細胞系列変異の種類にはある程度の関連性が認められる(図2)¹¹。高頻度(高度)マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を特徴とするLSの大腸癌は散

発性大腸癌より予後が良好であると考えられている。

2) 頻度

近年の欧米の研究によると、LSは370人に1人の割合で存在すると推定され¹²⁾、LSの大腸癌の頻度は全大腸癌の3%前後(表2)である。我が国におけるLSの頻度や原因遺伝子の頻度について詳細な検討は行われていない。

3) 診断

臨床情報からLSを疑い、改訂アムステルダム基準や改訂ベセスダガイドラインに合致するか検討することが推奨されるが(1次スクリーニング)、核家族化と個人情報保護法の発令により、我が国では改訂アムステルダム基準からLSを拾い上げることは困難な状況にある。2次スクリーニングとして、腫瘍のMSI検査あるいは免疫染色を行う。MSI検査はLS(遺伝性非ポリポーシス大腸癌)に対し、保険償還されている。MSH6やPMS2遺伝子に変異を認める場合には、MSI-Hにならない可能性があることに留意する。MSH6、PMS2タンパクの安定化には各々MSH2、MLH1タンパクが必要なこと、MSH2とMLH1タンパクには各々MHH6、PMS2タンパク以外に結合する他のミスマッチ修復タンパクが存在することにより、免疫染色によるミスマッチ修復タンパクの欠失パターンで生殖細胞系列変異が推定可能である。MLH1とPMS2

表2 免疫染色, MSI検査によるリンチ症候群の universal screening

著者 (報告年)	大腸癌 症例数	スクリーニング法	MSI-H (頻度)	病的変異 (頻度)	病的変異の中で 改訂アムステルダム基準を 満たす(頻度)
Hampel H, et al (2008)	500	MSI, 免疫染色, <i>MLH1</i> メチル化	64 (12.8%)	18 (3.6%)	13/18 (72%)
Julie C, et al (2008)	214	MSI, 免疫染色, <i>MLH1</i> メチル化, <i>BRAF</i>	21 (9.8%)	8 (3.7%)	6/8 (75%)
Moreira L, et al (2012)	10,206	MSI, 免疫染色, <i>MLH1</i> メチル化	1,386 (13.8%)	312 (3.1%)	78/82 (95%)
Canard G, et al (2012)	1,040	MSI, 免疫染色, <i>MLH1</i> メチル化	98 (9.4%)	25 (2.4%)	22/25 (88%)

タンパクに欠失が認められた場合は, *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の高メチル化(散发性 MSI-H 大腸癌)の可能性があるので, メチル化解析や *BRAF* 変異解析を行うと, さらに LS の候補を絞り込むことができる。近年, LS に対する免疫染色や MSI 検査を用いた universal screening の有用性について関心が高まっている(表2)。LS の確定診断は血液を用いた生殖細胞系列変異の同定によって行われるが, 我が国では保険償還されていない。

4) 大腸癌の治療とサーベイランス

実地臨床では散发性大腸癌と同様に領域リンパ節郭清を伴う大腸切除が行われる場合が多い。血縁者診断などで LS であることが確定している未発症者が大腸癌と診断された場合, 結腸全摘術(大腸全摘術)を行うか, 散发性大腸癌と同様の術式を採用するかは議論の余地がある。Parry ら¹³⁾は, 第1癌に対する segmental colectomy 後の異時性大腸癌の発生率は10年, 20年で各々16%, 41%であり, 一方, 広範大腸切

除を行った場合には異時性大腸癌の発生はなかったと報告している。Natarajan ら¹⁴⁾は, 広範大腸切除を行った方が術後の累積5年大腸癌発生率(6% vs 26%, $p < 0.01$), 大腸癌に対する手術施行率(16% vs 37%, $p = 0.04$)のいずれも低率であったと報告している。MSI-H の大腸癌は5-FUに耐性であることが基礎研究で明らかにされているが, LS(疑い)の stage III 結腸癌に対する5-FU系の補助化学療法の有効性を示唆する報告¹⁵⁾もある。LSの進行・再発大腸癌に対する化学療法の有効性もほとんど検討されておらず, 今後の研究成果が期待される。1-2年間隔の大腸内視鏡検査は, LSの大腸癌による死亡リスクを減少させることが知られている。大腸腺腫は前述した理由から内視鏡的に摘除することが望ましい。婦人科癌を含むそのほかの関連癌に関するスクリーニング計画が提唱されているが, その有用性は必ずしも支持されていない。

文献

- 1) Iwama 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) 石田秀行ほか: 家族性大腸腺腫症(3) 大腸外随伴病変に対する治療. *Intestine* 17: 447-452, 2013.
- 3) 岩間毅夫: 家族性大腸腺腫症概論—FAP 診療研究の温故知新— 東京図書出版, 2014.
- 4) Bertanio L, et al: Cause of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 10: 225-234, 1994.



- 5) von Room A, et al: Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 253: 314–317, 2011.
- 6) Groves CJ, et al: Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10-year prospective study. *Gut* 50: 636–641, 2002.
- 7) Church J, et al: A desmoid tumor–staging system separates patients with intra–abdominal, familial adenomatous polyposis–associated desmoids disease by behavior prognosis. *Dis Colon Rectum* 51: 897–901, 2008.
- 8) Al-Tassan N, et al: Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 30: 227–232, 2002.
- 9) Vogt S, et al: Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH–associated polyposis. *Gastroenterology* 137: 1976–1985, 2009.
- 10) Ligtenberg MJ, et al: EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 12: 169–174, 2013.
- 11) Bonadona V, et al: Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 305: 2304–2310, 2011.
- 12) Hampel H, de la Chapelle A: The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: Do the ends justify the means? *Cancer Prev Res* 4: 1–5, 2011.
- 13) Parry S, et al: Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 60: 950–957, 2011.
- 14) Natarajan N, et al: Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 53: 77–82, 2010.
- 15) Sinicrope FA, et al: DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5–fluorouracil–based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 103: 863–875, 2011.



遺伝性大腸癌の診療とガイドライン

Clinical practice and guidelines for hereditary colorectal cancer

石田 秀行¹
赤木 究⁴

岩間 毅夫¹
石黒めぐみ⁵

富田 尚裕²
渡邊 聡明⁶

小泉 浩一³
杉原 健一⁵

Key words : 遺伝性大腸癌, ガイドライン, リンチ症候群

はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis) とリンチ症候群 (Lynch syndrome) の概要を理解し, 日常臨床で適切な診療を行うための情報源として 2012 年 7 月に「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」¹⁾ が発刊された。本稿では, 遺伝性大腸癌 (hereditary colorectal cancer) の中で最も頻度が高く, 新知見の蓄積が急速に進んでいるリンチ症候群に絞って, 「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」発刊以降の海外の遺伝性大腸癌に対する診療の動向を加味し, 診断・治療の要点について解説する。なお, リンチ症候群の概要や原因遺伝子, 関連腫瘍の特徴などについては他稿を参照されたい。

腫瘍を対象にしたガイドラインが多いが, 過誤腫性ポリポーシスの代表的疾患で, 大腸癌高危険度群に属する Peutz-Jeghers 症候群や若年性ポリポーシス症候群を含むものもある。内容については各ガイドラインで様々である。「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」は, 作成過程で用いたデータの多くを, 欧米からの文献に依存したが (特にリンチ症候群), 遺伝性大腸癌の日常診療上重要と考えられる疾患の概要, スクリーニングと診断, 治療, サーベイランス, 予防, 遺伝カウンセリング, CQ (clinical question) のすべてが網羅されている点では完成度が高いものである。近年, 米国を中心にリンチ症候群のスクリーニングや鑑別診断に関する新たな記載が多くみられ, 注目される。

1 遺伝性大腸癌に関するガイドライン

2010 年以降に公表された遺伝性大腸癌の診療に関する主なガイドラインを表 1 に示す。代表的な疾患であるリンチ症候群と家族性大腸腺

¹Hideyuki Ishida, ²Takeo Iwama, ³Naohiro Tomita, ⁴Kouichi Koizumi, ⁵Kiwamu Akagi, ⁶Megumi Ishiguro, ⁷Toshiaki Watanabe, ⁸Kenichi Sugihara: ¹Department 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 ²Division of Lower GI, Department of Surgery, Hyogo College of Medicine 兵庫医科大学 外科学講座 下部消化管外科 ³Department of Gastroenterological Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科 ⁴Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科 ⁵Department of Surgical Oncology, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School 東京医科歯科大学大学院 腫瘍外科 ⁶Department of Surgical Oncology, the University of Tokyo 東京大学医学部 腫瘍外科

表 1 遺伝性大腸癌に関する診療ガイドライン(2010-14)

研究グループ	SEOM (2010)	The British Society of Gastroenterology and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (2010)	NCCN (2012)
文献	Clin Transl Oncol 13: 580-586, 2011.	Gut 59: 666-690, 2010.	J Natl Compr Canc Netw 8: 8-61, 2010.
対象疾患	リンチ症候群	家族性大腸腺腫症, <i>MUTYH</i> -関連ポリポーシス, リンチ症候群, Peutz-Jeghers 症候群, Juvenile polyposis 症候群	家族性大腸腺腫症, <i>MUTYH</i> -関連ポリポーシス, リンチ症候群, Peutz-Jeghers 症候群, Juvenile polyposis 症候群
内容	概要, 診断・スクリーニング	概要, 診断・スクリーニング, 治療, サーベイランス, CQ	概要, 診断・スクリーニング, 治療, サーベイランス

SEOM: Servicio de Oncología Médica, ESMO: European Society of Clinical Oncology.

2. 各種ガイドラインに基づいたリンチ症候群の診療

1) スクリーニングから確定診断まで

a. 確定診断

リンチ症候群の確定診断には, 原因遺伝子 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) の生殖細胞系列変異を同定することが必須である. *MSH2* 遺伝子の 5' 側に近接する *EPCAM* 遺伝子の 3' 側の後半部分の広範な欠失もリンチ症候群の原因になることが判明しており²⁾ (全リンチ症候群の 1% 前後), *EPCAM* 遺伝子の生殖細胞系列における検索も考慮する必要がある.

b. スクリーニング

生殖細胞系列における遺伝子変異の同定 (遺伝学的検査) を行う患者を絞り込むために, スクリーニングを行う必要がある. スクリーニングには臨床病理学的情報や家系情報に基づいて行う方法と, 大腸癌や子宮内膜癌の腫瘍組織のマイクロサテライト不安定 (microsatellite instability: MSI) 検査, ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) タンパクに対する免疫染色 (immunohistochemistry: IHC) がある. 「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」では, 臨床病理学的所

見から, アムステルダム基準 II あるいは改訂ベセスタガイドライン (文献³⁾ 参照) を満たす大腸癌患者 (第 1 次スクリーニング) に対し, MSI 検査あるいは MMR タンパクに対する IHC を行い, MSI-H (高度 (高頻度) MSI) を認めるか, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* の少なくとも 1 種類の MMR タンパクの欠失所見がある場合 (2 次スクリーニング) に, 遺伝子診断に進むことを提示している. 1 次スクリーニングとしてアムステルダム基準 II を用いることには, 核家族化の進行と個人情報保護法の発令により, 我が国の実地臨床においては限界があるが³⁾, この点については欧米においても指摘されている. 臨床病理学的所見や家族歴からリンチ症候群を予測するモデルとして, MMRpredict (hnpccpredict.hgu.mrc.ac.uk/), MMPpro (www.4utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/), PREMM (premm.dfci.harvard.edu) などが提唱されており, 2014 年に公表された米国のガイドライン⁴⁾ に提示されている.

2 次スクリーニングとしての MSI-H 検査は, 我が国では 2010 年にリンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸癌) が疑われる患者に対し保険収載されているが, 臨床医の認知度が低いのが

大腸癌研究会 ガイドライン (2012)	Mallorca group (2013)	ESMO (2013)	US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2014)
遺伝性大腸癌診療 ガイドライン 金原出版, 2012.	Gut 62: 812-823, 2013.	Ann Oncol 24(Suppl 6): vi73-vi80, 2013.	Dis Colon Rectum 57: 1025-1048, 2014., Gastroenterology 147: 502-526, 2014.
家族性大腸腺腫症 (<i>MUTYH</i> -関連ポリ ポーシスを含む), リンチ症候群	リンチ症候群	家族性大腸腺腫症, <i>MUTYH</i> -関連ポリポー シス, リンチ症候群	リンチ症候群
概要, 診断・スクリー ニング, 治療, サーベ イランス, 予防, 遺伝 カウンセリング, CQ	概要, スクリーニング, サーベイランス, 予防	概要, 診断・スクリー ニング, 治療, サーベ イランス, 予防, CQ	概要, 診断・スクリー ニング, 治療, サーベ イランス, 予防, 遺伝 カウンセリング

診療とガイドライン

表2 リンチ症候群に関する各スクリーニング法の感度, 特異度(文献⁵⁾より改変)

	感度	特異度
アムステルダム基準 II	0.22(0.13-0.67)	0.98(0.97-1.0)
改訂ベセスダガイドライン	0.82(0.78-0.91)	0.77(0.75-1.0)
MMRpredict	0.69(0.68-0.75)	0.90(0.86-0.94)
MMRpro	0.89(0.60-1.0)	0.85(0.60-1.0)
PREMM	0.90(0.60-1.0)	0.67(0.60-1.0)
MSI 検査	0.85(0.75-0.93)	0.90(0.87-0.93)
免疫染色	0.83(0.75-0.89)	0.89(0.68-0.95)

現状である。MMRタンパクにおけるIHCは、MMRタンパクの欠失パターンによりリンチ症候群の原因遺伝子の種類が想定できると、MSI検査より安価であることが利点であるが、我が国では保険収載されていない。しかしながら近年良質な抗体が市販され、我が国でも研究レベルでは急速に普及しつつある。

リンチ症候群のスクリーニングには、臨床病理学的所見や家系情報に頼らずに、大腸癌や子宮内膜癌患者の切除検体から網羅的にスクリーニングを行うとする傾向がある。大腸癌については、60歳未満(以下)あるいは70歳未満(以下)全体、あるいはすべての患者を対象にリ

ンチ症候群のスクリーニングを行う‘universal screening’の報告が増加しており、NCCNではMMRタンパクのIHCによるuniversal screeningを推奨している⁵⁾。各スクリーニング法の感度、特異度を表2に示す。

c. 遺伝学的検査結果の解釈

遺伝学的検査で原因遺伝子の異常が同定され、リンチ症候群と確定された場合には推奨されるリンチ症候群のサーベイランス計画に従えばよい。臨床的意義のあるバリエントと臨床的意義不明のバリエント(variant of unknown significance: VUS)の判定には、公表されているデータベース(<http://insight-group.org>)あるいは

Thompson ら⁹⁾の報告が参考になる。VUSの場合でもリンチ症候群の可能性が否定されたわけではないので、個人の腫瘍の既往やその臨床病理学的所見、分子マーカーの所見、家族歴などを考慮のうえ、適切な医学的管理を行う。

2) 大腸癌に対する術式選択

大腸癌の診断時にリンチ症候群であることが確定している患者に、散発性大腸癌と同様の大腸切除術(segmental colectomyあるいはpartial colectomy)を行うか、より広範囲の結腸全摘術(total colectomy)あるいは結腸亜全摘術(subtotal colectomy)を行うかには議論があり、複数のガイドラインでも取り上げられているが、術式選択に関するランダム化比較試験は行われていない。リンチ症候群の術式選択には診断時の初発大腸癌診断時の年齢と異時性大腸癌発生リスクを考慮する必要がある。リンチ症候群の初発大腸癌切除後の異時性大腸癌の発生リスク(術後10年)はsegmental colectomyで16-19%、結腸(亜)全摘術後で0-3.4%と報告されている⁷⁻⁹⁾。結腸(亜)全摘術の方がsegmental colectomyより低率であるが、有意なsurvival benefitは得られていない。また、結腸右半ないし左半切除術に対する結腸全摘術の生存期間延長効果については、診断時年齢が若いほど生存への寄与が高いが、その上乘せ効果は軽微である¹⁰⁾。したがって、初発大腸癌の診断時点でリンチ症候群が確定している患者の場合には、異時性他臓器癌の発生リスクと術後のサーベイランス計画を提示し、十分なインフォームドコンセントを得たうえで、患者の年齢も考慮に入れ、術式を決定することが望ましい。初発大腸癌に対する術式選択の考え方は第2、第3癌の診断時に初めてリンチ症候群と確定された患者にも当てはまる。初発大腸癌が直腸癌であったりリンチ症候群に対する術式選択については、生殖細胞系列変異が同定された患者を対象とした研究がほとんど行われていないために、極めてエビデンスに乏しい。

3) 大腸内視鏡によるサーベイランス

リンチ症候群に対する大腸内視鏡によるサーベイランスの有用性は複数の前方視あるいは後

方視研究¹⁾によって明らかにされている。フィンランドの後方視研究¹¹⁾によれば、大腸内視鏡によるサーベイランスによってリンチ症候群のリスクのある患者の大腸癌の発生が62%減少し、サーベイランスを受けた患者の大腸癌のステージは低く、大腸癌による死亡がなかったことが報告されている。Dove-Edwinら¹²⁾は290家系554人の遺伝性非ポリポシス大腸癌ないしリンチ症候群のリスクのある家系員に対する前方視研究で、大腸内視鏡によるサーベイランスは大腸癌による死亡を72%減少させたと報告している。大腸内視鏡によるサーベイランス間隔については、2007年以降に明らかにされた複数の研究がある。3年ごとの大腸内視鏡検査の有効性については専門家のコンセンサスが得られているが、interval cancer(進行癌)が2-3年の検査間隔で発見されるため、現在では1-2年ごとの検査間隔が推奨されている¹³⁾。

4) 関連腫瘍に関するサーベイランス/スクリーニング

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」にも示されているように、子宮、卵巣、胃、小腸、胆道・膵、尿路系臓器のサーベイランス(あるいはスクリーニング)計画が専門家によって提唱されているが、いずれの臓器についてもサーベイランスの有用性について、ガイドラインで推奨できるエビデンスはない。以下に婦人科癌に対するサーベイランスに関する報告について触れる。

各ガイドラインでは、女性リンチ症候群(未発症者)について、30-35歳頃からの触診、経膈超音波検査、吸引組織診、CA125測定などによるサーベイランスが推奨されている。リンチ症候群における婦人科癌のサーベイランスがsurvival benefitに寄与しない理由として、比較的早い病期のうちに診断されていることが挙げられる。Stucklessら¹⁴⁾はリンチ症候群の子宮内膜癌のステージI/IIの頻度はスクリーニングを受けた患者で92%、受けなかった患者で71%であり、両群間で生存期間に差がなく、いずれも良好であったと報告している。ヨーロッパの多施設共同研究¹⁵⁾では、リンチ症候群に合併した卵巣癌144例のうち、FIGOステージI/IIは

81.5%で、10年生存率は80.6%であった。

おわりに

日常診療で遭遇することが比較的まれな遺伝性大腸癌について、実地医療に携わる医療関係者が疾患の概要と適切な治療法を理解することは重要である。特に全大腸癌の3%前後を占めると考えられているリンチ症候群については、実地医療の場で相当見逃され、適切な診断・治療を享受する機会が失われている可能性がある。

我が国では一部の欧米諸国と異なり遺伝性疾患に対する診断やサポート体制が十分整備されていない。このような状況を考慮して「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」では診療指針が示されているが、2014年の時点で、欧米の最近の診療ガイドラインにおける推奨事項を実行することは容易ではない。我が国でも専門施設を中心に遺伝子診療部などの整備が急速に進行しており、今後遺伝性大腸癌に対する診療体制の向上が期待される。

文 献

- 1) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年版(大腸癌研究会編), 金原出版, 2012.
- 2) Ligtenberg MJ, et al: Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 41: 112-117, 2009.
- 3) 田島雄介ほか: リンチ症候群の診療録から第1次スクリーニングを行う場合のpitfall. *日外科系連会誌* 38: 944-949, 2013.
- 4) Hampel H: NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 12(5 Suppl): 829-831, 2014.
- 5) Giardiello FM, et al: Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 57: 1025-1048, 2014.
- 6) Thompson BA, et al: Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database. *Nat Genet* 46: 107-115, 2014.
- 7) Parry S, et al: Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 60: 950-957, 2011.
- 8) Win AK, et al: Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 20: 1829-1836, 2013.
- 9) Edelstein DL, et al: Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 340-343, 2011.
- 10) de Vos tot Nederveen Cappel WH, et al: Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 52: 1752-1755, 2003.
- 11) Stuckless S, et al: Impact of colonoscopic screening in male and female Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 82: 439-445, 2012.
- 12) Dove-Edwin I, et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 331: 1047, 2005.
- 13) Vasen HF, et al: Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome(HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 62: 812-823, 2013.
- 14) Stuckless S, et al: Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 83: 359-364, 2013.
- 15) Grindedal EM, et al: Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet* 47: 99-102, 2010.

症候群

Familial adenomatous polyposis
(家族性大腸腺腫症)

小林宏寿¹ 岩間毅夫² 石田秀行²

Key words : 家族性大腸腺腫症, FAP, 遺伝性大腸疾患, attenuated FAP

はじめに

家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)は、第5染色体長腕(5q21)に存在する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の疾患であり^{1,2}、本邦における発生頻度は1/17,000出生とされる³。FAPの臨床的特徴としては、若年より大腸に多発ポリープを認め、放置すればほぼ100%に癌が発生する⁴。また、FAPには大腸以外に様々な随伴病変を認めることが知られている。

本稿では、FAPの診断、治療法、随伴病変につき概説する。

1 FAPの歴史

1721年にドイツのMenzelらによって、大腸多発ポリープ症例についての報告がなされている⁵。しかしながら、この当時には腺腫性ポリポーシスと炎症性ポリポーシスとの区別はなく、1881年Woodwardによってその違いが発表された。初めて組織学的に証明された腺腫性ポリポーシスを発表したのはロシアのSklifasowskiとされ⁶、今からおよそ100年前にはFAPに対

する結腸全摘が行われていた⁷。本邦においては、1928年に松倉らによってFAPの報告がなされている⁸。一方、英国St. Mark's Hospitalの外科医Lockhart-Mummeryが⁹1919年にFAPについて詳細な報告をした⁷。1920年代にはLockhart-Mummery、病理医Dukes⁹らが⁹研究助手Bussey¹⁰とともに世界初となるpolyposis registryを開始し、系統的研究の端緒となった。

2 FAPの診断

1) 臨床的診断

臨床的には以下の場合にFAPと診断する¹⁰。

(1) 大腸に100個以上の腺腫を有する。家族歴の有無は問わない。

(2) 腺腫の数は100個に達しないが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)。

2) 表現型

腺腫密度により、密生型FAP、非密生型FAP、attenuated FAP(AFAP)に分類される(図1)。一般的には密生型FAPと非密生型FAPを併せて古典的(classic)FAPと呼ばれる。密生型FAPは肉眼的観察において正常粘膜が見えないほど腺

¹Hirotohi Kobayashi, ²Takeo Iwama, ³Hideyuki Ishida: ¹Center for Minimally Invasive Surgery, Tokyo Medical and Dental University 東京医科歯科大学低侵襲医学研究センター ²Department 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

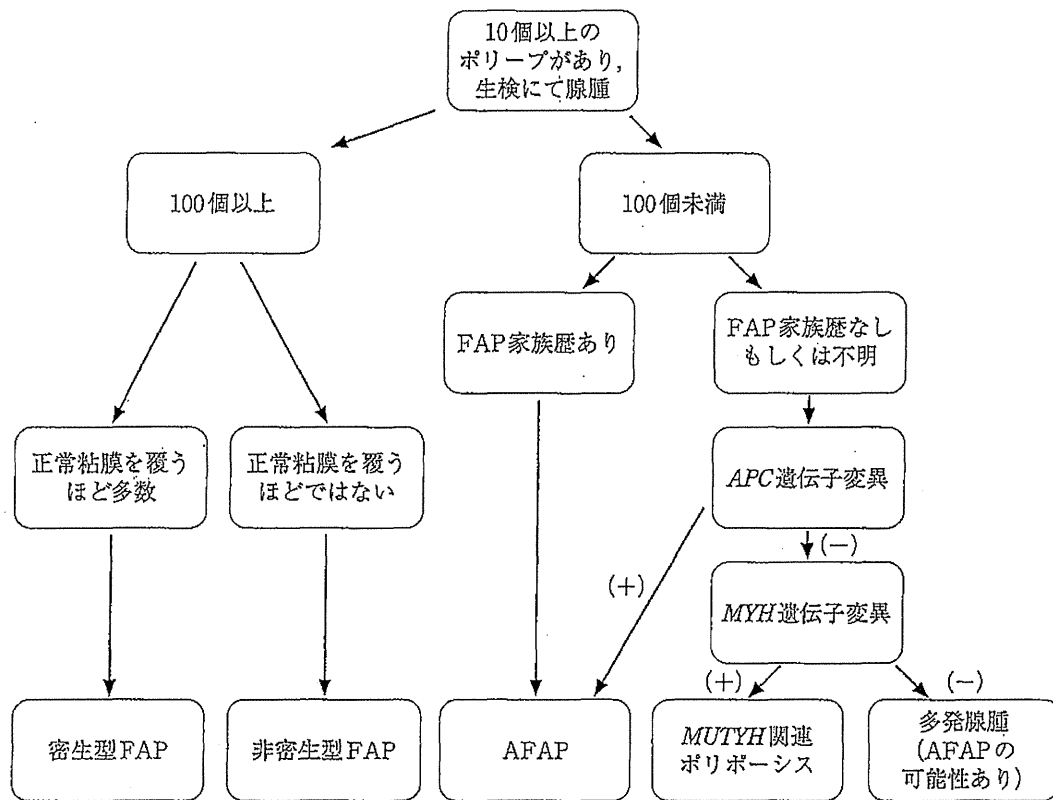
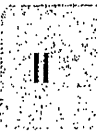


図1 FAP診断の手順(文献¹⁰⁾より改変)

腫が発生しているものである。一方、非密生型FAPは100個以上の腺腫を有し、腺腫と腺腫の間の正常粘膜を肉眼的に確認できるものである。AFAPは通常腺腫数が10個以上100個未満のものを指す。本邦ではおよそ5,000個で区切られ、それ以上のものを密生型と呼んでいた¹¹⁾。一方、欧米の分類は1,000個または2,000個で区切られることが一般的である。非密生型FAPは100個以上2,000個以下とされ、それより多いもの(>2,000個)を密生型FAP、少ないもの(10-99個)をAFAPとする¹²⁾。

3) 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¹⁰⁾。ただし、臨床的にFAPと診断されても、そのうち20-30%程度の割合でAPC遺伝子変異が発見されないので注意が必要である¹³⁾。

密生型FAPではAPC遺伝子エクソン15のコドン1309を中心としたコドン1250-1464領域に生殖細胞系列変異を認める^{14,15)}。特にコドン1309

の変異は他の生殖細胞系列変異と比較して、腺腫の発生が早く、癌化年齢も早いとされる¹⁶⁾。

AFAPでは、5'末端からエクソン5まで、エクソン9、エクソン15の3'末端に近い部分に生殖細胞系列変異を認めることが多い¹⁷⁾。このようにFAPにおいては遺伝子変異に関する研究が進んでおり、genotypeを調べることでphenotypeについて予測可能な場合もある。

4) MUTYH関連ポリポーシス

MUTYH遺伝子は塩基除去修復をつかさどる。MUTYH遺伝子に異常を認める常染色体劣性遺伝性疾患がMUTYH関連ポリポーシス(MUTYH associated polyposis: MAP)である¹⁸⁾。大腸腺腫数はそのほとんどで100個未満であるが、それ以上あることも報告されている¹⁹⁾。大腸癌の浸透率は60歳までにほぼ100%である²⁰⁾。本疾患は極めてまれであり、まだ不明な点も多い。大腸腺腫数100個未満の大腸ポリポーシスで家族歴が不明な場合には、AFAPとの鑑別が必要となる。遺伝子検査により鑑別することになるが、

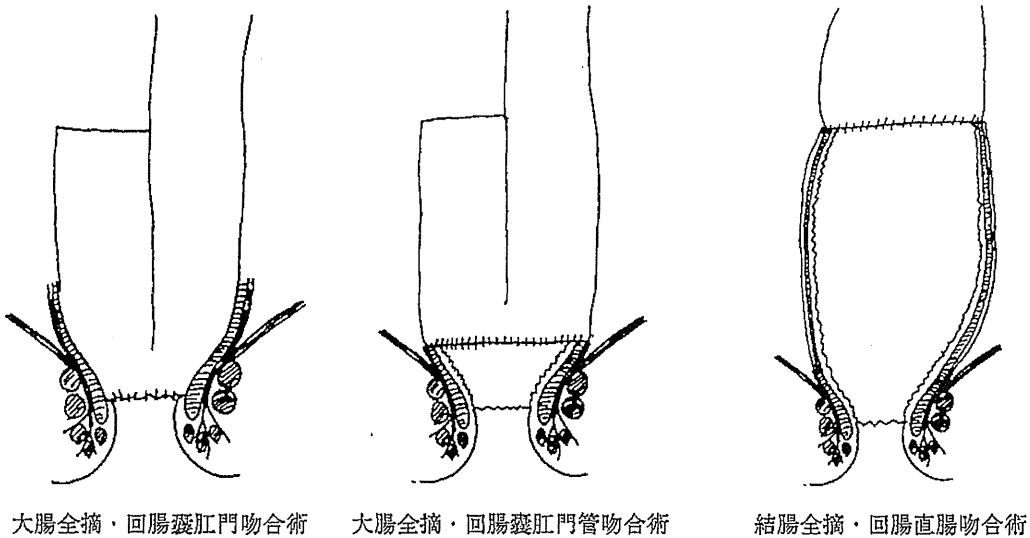


図2 FAP手術における腸管吻合法

前述のように通常の検査方法だとFAPでも20-30%程度の割合でAPC遺伝子変異が発見されず、AFAPでは約90%でAPC遺伝子変異が同定できない²¹⁾。本疾患は現在FAPとは別の疾患として対応すべきであり、注意を要する。

3 FAPの治療

1) 大腸腺腫の治療

FAPにおける治療の基本概念は、大腸癌を発生する前に予防的大腸切除術を施行することである。FAPでは放置すればほぼ100%の症例に大腸癌を認めることから、大腸癌の発生を未然に防ぐことが肝要である。一般的に20歳代で手術を受けることが推奨されている。主な術式は、

- (1) 大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術
- (2) 結腸全摘・回腸直腸吻合術

である(図2)。近年ではいずれの術式もその低侵襲性より腹腔鏡下に施行する施設が増加している。

a. 大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術

現在のところ世界的に標準術式と見なされている。大腸全摘・回腸囊肛門吻合術と大腸全摘・回腸囊肛門管吻合術は一括して扱われることが多く、英文ではいずれも total proctocolec-

tomy with ileal pouch anal anastomosis (IPAA), もしくは restorative proctocolectomy with IPAA と表記される。ただし回腸囊肛門吻合術は handsewn IPAA, 回腸囊肛門管吻合術は stapled IPAA として区別される。

回腸囊肛門吻合術は歯状線に至る粘膜をすべて抜去し、経肛門的に回腸囊と肛門を手縫い吻合する術式である。大腸癌がほぼ予防されると同時に自然肛門機能が温存される。ただし、排便機能が他の術式に比べて不安定である。手術時に予防的回腸人工肛門を造設するのが一般的である。

回腸囊肛門管吻合術は、肛門側腸管切離を腹腔内より行う術式である。肛門側腸管切離ラインは外科的肛門管のほぼ上縁となる。利点は前述の回腸囊肛門吻合術に比べると手術手技が簡便であることと、soiling が少なく患者の排便機能が前述の回腸囊肛門吻合と比較して良好なことである。ただし、歯状線から吻合部までの肛門管粘膜に腺腫や癌が発生するリスクを伴う。

b. 結腸全摘・回腸直腸吻合術

直腸を残すことによって排便機能がかなり保たれることに加えて、他の術式よりも手技が容易で合併症も少ない。ただし、残存直腸に直腸癌が発生するリスクを伴う。本術式を選択する場合の基準は腺腫密度である。直腸内の腺腫個

数が20個以内、かつ全大腸の腺腫個数が1,000個以内の場合には本術式が推奨されている^{22,23)}。

2) 大腸癌の治療

FAPに伴う大腸癌も通常の大腸癌と同様に治療する。病変の進行度に応じてリンパ節郭清の範囲を決める。治癒切除が見込める場合には、大腸全摘や結腸全摘を考慮する。また、FAPにおける大腸癌切除不能遠隔転移に対する化学療法も、通常の大腸癌に対する化学療法に準拠する。

4 | 随伴病変

FAPでは大腸外に随伴病変を認めることが多い。FAP症例に対する手術の前に大腸外随伴病変の有無を調べることが重要である。以下に大腸外随伴病変を列挙する。

- (1) 胃底腺ポリポージス、腺腫
- (2) 十二指腸乳頭部腫瘍、十二指腸腫瘍
- (3) 小腸腺腫
- (4) 先天性網膜色素上皮肥大

- (5) 外骨腫、歯牙異常
- (6) 甲状腺癌
- (7) デスモイド腫瘍

Iwamaらは1990年より前と1990年以降でのFAP症例における死因ならびに死亡時年齢について報告している²⁴⁾。1990年以降のFAP症例における死亡原因の第1位は大腸癌で65.2%であったが、第2位はデスモイドで7.6%、第3位は十二指腸(乳頭部)癌で6.1%と続いていた。先天性網膜色素上皮肥大ならびに外骨腫や歯牙異常は悪性化することもなく、治療の対象とはならないが、FAP診断の補助となる。

おわりに

治療の基本は癌の発生前に大腸全摘術を施行することであるが、患者の術後 quality of life (QOL)とも密接に関係するため、患者個人の大腸腺腫、大腸癌、その他随伴病変などの発生状況などを総合的に評価したうえでの適切な治療法の選択が求められる。

文 献

- 1) Groden J, et al: Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 66: 589-600, 1991.
- 2) Kinzler KW, et al: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253: 661-665, 1991.
- 3) Murata M, et al: Frequency of adenomatosis coli in Japan. *Jinrui Idengaku Zasshi* 26: 19-30, 1981.
- 4) Bussey H: Familial Polyposis Coli. *Family Studies, Histopathology, Differential Diagnosis and Results of Treatment*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1975.
- 5) Bulow S, et al: The history of familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 5: 213-220, 2006.
- 6) Sklifasowski N: Polyadenoma tractus intestinalis. *Vrac* 4: 55-57, 1881.
- 7) Lockhart-Mummery JP: Case of complete resection of the large bowel for multiple adenomata. *Proc R Soc Med* 12: 43-44, 1919.
- 8) 松倉三郎: 大腸ポリポージスの一例. *日外会誌* 29: 1128-1129, 1928.
- 9) Dukes CE: Familial intestinal polyposis. *Ann Eugen* 17: 1-29, 1952.
- 10) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン(2012年版)(大腸癌研究会編), 金原出版, 2012.
- 11) 岩間毅夫: 大腸腺腫症の病理形態的研究. *日外会誌* 79: 10-24, 1978.
- 12) Nielsen M, et al: Genotype-phenotype correlations in 19 Dutch cases with APC gene deletions and a literature review. *Eur J Hum Genet* 15: 1034-1042, 2007.
- 13) Hamilton SR, et al: The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 332: 839-847, 1995.
- 14) Nagase H, et al: Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 52: 4055-4057, 1992.
- 15) Nugent KP, et al: Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by

- mutation analysis. *Gut* 35: 1622-1623, 1994.
- 16) Caspari R, et al: Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 343: 629-632, 1994.
 - 17) Knudsen AL, et al: Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2: 43-55, 2003.
 - 18) Al-Tassan N, et al: Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 30: 227-232, 2002.
 - 19) Nielsen M, et al: Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet* 42: e54, 2005.
 - 20) Farrington SM, et al: Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 77: 112-119, 2005.
 - 21) Renkonen ET, et al: Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 23: 5651-5659, 2005.
 - 22) Bertario L, et al: Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Hereditary Colorectal Tumors Registry. Ann Surg* 231: 538-543, 2000.
 - 23) Church J: In which patients do I perform IRA, and why? *Fam Cancer* 5: 237-240; discussion 262-262, 2006.
 - 24) Iwama T, et al: The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 217: 101-108, 1993.



2 家族性大腸腺腫症 (FAP)

田島雄介 石田秀行

◎概念・病因

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis ; FAP) は, 第5染色体長腕のAPC遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とし, 大腸の多発性腺腫を主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。

頻度は, 欧米においては1/1~2万人前後と推測されており, わが国では, 1/1万7,400人と推測されている。全大腸癌患者のうち, 1%未満がFAP患者と推定されている。大腸におよそ100個以上の腺腫が多発し, 放置すれば40歳ごろまでに50%, 60歳ごろまでには, ほぼ100%に癌が発生する (p110の図1参照)。

一般に体細胞レベルでもAPC遺伝子に異常が起こることで腺腫が形成され, 次いでKRAS遺伝子に変異を認めることにより腺腫が増大し, p53遺伝子の変異によって発癌するという多段階の発癌 (いわゆるadenoma-carcinoma sequence) のモデルとなっている。すなわち, FAPにおけるAPC遺伝子の生殖細胞系列変異は, 1~数塩基の欠失あるいは挿入によって, その部位でアミノ酸の合成ができなくなる変異 (ナンセンス変異) や, 塩基の読み取り枠が変わったために下流でストップコドンを生じる (フレームシフト変異) 場合が多い。このAPC遺伝子の生殖細胞系列変異 (first-hit) に加え, second-hitが体細胞 (大腸粘膜細胞) の対側アレルに生じると腺腫が形成される (two-hit theory)。second-hitとして野生型アレルの消失が高頻度で生じている。両アレルから作られるAPC蛋白が短い不完全なものであるため, APC

蛋白が正常に機能しなくなる。

◎診断

FAPの診断に関するフローチャートを表1に示す。診断は, 臨床的または遺伝的診断により行われる。

臨床診断としては,

- ①大腸にほぼ100個以上の腺腫を有する。家族歴は問わない。
- ②腺腫の数は100個に満たないが, 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)。

この2項目のうちいずれか合致する場合は, FAPと診断する。

また遺伝学的には, APC遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合にFAPと診断する。

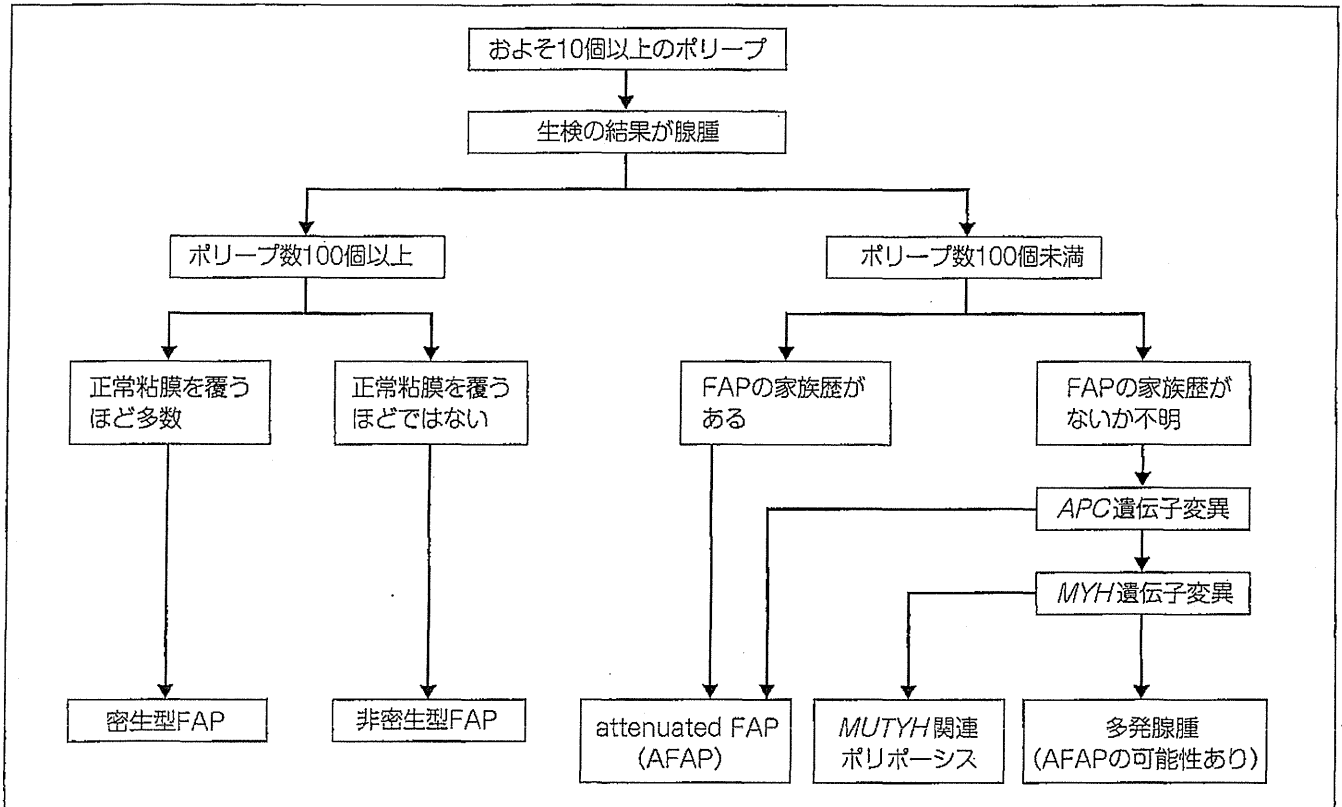
また大腸にほぼ100個以上の腺腫がある場合でもFAPと診断できない例外 (劣性遺伝形式のMUTYH関連ポリポーシス) がある。臨床的にFAPと診断されても, その20~30%にはAPC遺伝子変異が同定されない。家族歴を有さない孤発性のFAP患者は, 約30%存在し, *de novo* mutation (新生発端者) と考えられている。

■腺腫の分類

腺腫の密度により, 密生型FAP, 非密生型FAP, attenuated FAPに分類され, 密生型・非密生型FAPを併せて典型的FAPとも呼称される。

密生型FAPは, 肉眼的観察において腺腫が正常粘膜を覆うほど発生する。非密生型FAPは, 腺腫が正常粘膜を覆わず, 腺腫数がほぼ100個

表1 FAP診断のフローチャート



(文献3より引用)

以上存在する。attenuated FAPは、腺腫数が通常10個以上100個未満と定義されている。

密生型FAPは、APC遺伝子のcodon1250-1464(特にcodon1309)に生殖細胞系列変異が認められることが多く、attenuated FAPでは、APC遺伝子の5'末端側に近い位置、あるいはexon15の3'末端に近い位置の生殖細胞系列変異を有することが多い。なお、密生型FAPでのcodon1309の変異は、その他の部位の変異に比べて腺腫の発生が早く、癌化の年齢も早いことが報告されている。

■ 大腸外随伴病変

消化管では胃底腺ポリポーシス、胃腺腫、十二指腸ポリポーシス、乳頭部腺腫、空・回腸腺腫などが挙げられる。十二指腸(乳頭部)腺腫は、癌化するとFAPの主要な死因となり、重要である。胃癌のリスクも東アジアでは一般集団より高いことが知られている。その他、デスモイド腫瘍、頭蓋骨腫、顎潜在骨種、過剰歯、埋

没歯、顎上皮腫、甲状腺癌、副腎腺腫、先天性網膜色素上皮肥大、肝芽腫、脳腫瘍などが認められる。

十二指腸腺腫(癌)(乳頭部を含む)では、FAP患者の十二指腸癌の罹患リスクは、一般集団の250~330.8倍と推定されており、40歳以降に有病率が高まり、定期的な側視鏡を用いた上部消化管内視鏡検査が必要である。十二指腸腺腫の臨床分類であるSpigelmanの病期分類¹⁾を用いて経時的にリスクを評価し、Spigelmanの病期分類IVでは、.7~36%に癌が認められるため、手術(隣温存十二指腸切除術や幽門輪温存隣頭十二指腸切除術など)を考慮する。

甲状腺乳頭癌は、FAPの女性患者の1~2%に合併し、圧倒的に女性に多い。組織学的に篩状構造(cribriform-morula variant; CMV)が特徴的である。FAPの甲状腺乳頭癌の予後はきわめて良好のため、可能であれば亜全摘術や片葉切除術などを考慮すべきである。

デスマイド腫瘍は、腹壁や腹腔内(腸間膜や後腹膜)に好発する。組織学的には線維腫の一種で浸潤性に発育する。FAP患者の8～25%に合併し、特に大腸切除後2～3年以内に発生しやすい。デスマイド腫瘍に対する標準治療は確立されていないが、腹壁デスマイド腫瘍の場合、可能であれば切除を考慮する。腹腔内デスマイド腫瘍では、消化管穿孔や消化管閉塞、尿管閉塞などの原因となりうる。治療法には、経過観察、薬物治療および外科的切除が挙げられる。薬物治療に関しては、非ステロイド系薬と抗エストロゲン薬を併用投与や、これに加えて化学療法(Doxorubicin+Dacarbazineなど)の併用あるいは単独投与が選択肢となる。外科的切除は、完全切除することが困難であることが多く、術後の合併症が高率なので、一般的には推奨はされない。腹腔内デスマイド腫瘍の治療法は標準化されていないが、Churchの病期分類²⁾は参考になる。症状と腫瘍の最大径、および腫瘍の増大速度を評価項目とし、Stage I～IVまで分類されている。重症度が高いStage III/IVにおいては、殺細胞性抗腫瘍薬を用いた化学療法が選択される。

◎治療

浸潤性大腸癌が発生する前に大腸を切除することが重要である(予防的大腸切除術)。一般的には、20歳代で手術を施行することが推奨されているが、密生型FAPでは大腸癌発生が早い傾向があるので、手術時期については注意が必要である。標準的術式は大腸全摘・回腸囊肛門吻

合術(ileal-pouch anal anastomosis; IPAA)であるが、結腸全摘・回腸直腸吻合術(ileorectal anastomosis; IRA)も選択肢となる。腺腫密度や分布のほか、年齢や性別、生活環境、デスマイド腫瘍の発生状況などを考慮して総合的に術式を選択する必要がある。非密生型FAP, attenuated FAPで直腸内の腺腫数が20個未満(すべて10mm未満)の場合、IRAが選択される。IPAAは術後卵管癒着による妊孕性が低下する可能性があり、挙児を希望する女性には、IRA→IPAAの選択肢もある。デスマイド腫瘍を合併している場合には、デスマイド腫瘍の再発・増大や技術的な問題からIRAが推奨されるが、IRA→IPAAに将来変更するのが困難なため、始めからIPAAを選択すべきとする見解もある。

大腸癌を契機に発見された場合は、大腸癌の進行度、部位などを考慮して総合的に術式を決定する。治癒切除が可能な場合は、領域リンパ節郭清を含めたIPAAやIRAが選択肢となるが、治癒切除が不可能な場合には、散発性大腸癌と同様の術式が選択される。化学療法の選択は、補助化学療法も含めて散発性大腸癌と同様に行う。

◎術後サーベイランス

IPAAでもわずかな直腸粘膜が残存し、直腸粘膜や回腸嚢に癌が発生することがあるため、定期的な下部消化管内視鏡検査が必要である。IRAを行った症例では、残存直腸の癌発生頻度は、12.5～27.6%と報告されており、発生頻度

Let's get a wide knowledge!

MUTYH関連ポリポーシス

- ・2002年にAPC遺伝子の生殖細胞系列変異を認めない大腸ポリポーシスの兄弟に第1染色体上のMUTYHの両側対立遺伝子変異が発見され、MUTYH関連ポリポーシスとよばれるようになった。酸化的DNA損傷を修復するMUTYH遺伝子の異常が原因であり、常染色体劣性遺伝形式をとる。
- ・体細胞レベルでAPC遺伝子の変異を認める。MUTYH関連ポリポーシスの診断年齢、大腸癌診断年齢は、FAPよりやや高齢で、大腸腺腫数は100個に満たないことが多いが、1,000個以上の腺腫が存在する場合もある。
- ・FAPの随伴病変である十二指腸ポリポーシス、甲状腺乳頭癌やLynch症候群の関連癌である卵巣癌、皮脂腺腫瘍などの合併が報告されている。

が高いため、長期的かつ定期的な下部消化管内視鏡検査が必要である。また大腸癌を契機に診断されたFAP術後では、散発性大腸癌と同様のサーベイランスが必要である。

◎おわりに

FAPは、随伴病変も多いため、CTやMRIなどの画像診断が重要と思われるため、FAP患者の画像所見では、大腸以外の随伴病変も念頭に置くことが重要である。

文献

- 1) Spigelman AD, et al : Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet, 2 : 783-785, 1989.
- 2) Church J, 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.
- 3) 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, 2012.

■ 臨床経験

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

松澤岳晃* 近 範泰* 田島雄介* 鈴木興秀* 石 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*

【目的】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成績を検討する。【対象】2000年9月から2014年3月までに当科で初回外科治療を行った6例。【方法】臨床病理学的事項と治療方法・結果に関する事項を診療録から抽出し、後方視的に検討した。【結果】男性2例、女性4例。年齢35（32～65）歳。進行大腸癌の局在は、横行結腸3例、下行結腸1例、直腸S状部1例、上部直腸1例で、遠隔転移巣は、肝転移4例、肝転移および遠隔リンパ節転移2例であった。原発巣に対し大腸全摘・回腸囊肛門管吻合術1例、結腸全摘術4例およびハルトマン手術1例を行い、二期的治療（術前化学療法含め）により4例で転移巣の治癒切除が可能であった。全例オキサリプラチンベースの化学療法を行い、累積3年全生存率は66.7%であった。【まとめ】遠隔転移を伴う大腸癌を合併した家族性大腸腺腫症であっても、新規抗癌剤投与と遠隔転移巣切除を伴う結腸（ないし大腸）全摘術を行うことにより、良好な予後が期待できる可能性がある。

キーワード：家族性大腸腺腫症，結腸全摘術，回腸囊肛門管吻合術，転移，大腸癌

I. はじめに

家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis: FAP）の大腸腺腫から大腸癌の発生を予防する確実な治療法は、予防的大腸切除（大腸全摘術）を行うことである¹⁾。しかしながら発端者では予防的大腸切除を行うことはしばしば困難であり、進行大腸癌を契機に発見されることが多い。治癒切除が見込める場合には領域リンパ節郭清を含む大腸全摘術や結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癌の場合と同様の術式を選択するとされる¹⁾。しかし、遠隔転移を伴う進行大腸癌で発症したFAP症例では、大腸の腺腫密度、大腸癌の発生部位を含む全身状態や遠隔転移状況などがさまざまであり、定型的治療法はなく、文献的データが乏しいのが現状である。さらに、近年の大腸癌に対する化学療法の進歩は著しく、その使用により進行大腸癌の病勢をコントロールできる可能性があり、治療の選択には留意が必要と思われる。今回、当院で初回治療された遠隔転移を伴うFAP症例の治療法を後方視的に検討した。

II. 対象・方法

2000年9月から2014年3月の間に当科で初回治療を行った遠隔転移を伴う古典的FAP症例を対象とし、治療およびその結果、大腸外随伴病変および予後などについて検討した。生存率はKaplan-Meier法で算出した。

III. 結果

1. 患者背景

対象期間のFAP 22例中、遠隔転移を伴う古典的FAP症例は6例（27.3%）であった。6例の患者背景をTable 1に示す。年齢中央値（範囲）は35（32～65）歳で、男性2例、女性4例であった。5例ではFAPの家族歴や大腸癌の治療歴を認めなかった。1例では父・姉にFAPを認めたが、本人の大腸検査は行われていなかった。6例全例が非密生型で、進行大腸癌の原発巣の局在は、横行結腸3例、下行結腸1例、直腸S状部1例、上部直腸1例であった。転移巣は肝転移のみが4例。肝転移、肝門部リンパ節転移、大動脈リンパ節転移が1例。肝転移、大網リンパ節転移が1例であった。

2. 治療内容

各症例の大腸癌に関する治療の概要をTable 2に示す。初回治療は手術が5例、化学療法が1例であった。Case 1は、切除不能多発肝転移および大網リンパ節転移症例を伴う横行結腸癌で、初回治療はmFOLFOX6 + bevacizumab

* 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科
 連絡先：松澤岳晃 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科
 TEL: 049-228-3619 FAX: 049-222-8865
 E-mail: matsuzawatakeaki@yahoo.co.jp
 2014年10月24日受付 2015年4月10日受理
 家族性腫瘍 第15巻 第2号 (2015年) p.27-30