

(BV) 療法<sup>参照1)</sup>を12コース行った<sup>2)</sup>。画像上肝転移は完全奏効 (complete response: CR) し, 結腸全摘術 (ileorectal anastomosis: IRA), 肝S3部分切除術および大網リンパ節切除術を行った。術後病理検査で肝転移の組織学的CRを確認した。5年間無再発生存中である。初回治療が手術の5例の治療詳細は以下の記載のとおりである。Case 2は, 肝転移を伴う閉塞性下行結腸癌で, ハルトマン手術後にmFOLFOX6療法<sup>参照1)</sup>を12コース行った。効果は部分奏効 (partial response: PR) で, その後IRA, 肝S8部分切除術を行い治癒切除 (R0) となった。Case 3は, 多発肝転移を伴う直腸S状部進行癌, 下部直腸早期癌で, 大腸全摘・回腸嚢肛門 (管) 吻合術 (stapled ileal-pouch anal anastomosis: IPAA) を行った。肝転移は, 異時性に治癒切除 (R0) した。術後補助化学療法としてCapeOX療法<sup>参照2)</sup>を1コース行ったが, グレード3の下痢があり経口5-fluorouracil系抗癌薬 (uracil and tegafur + oral leucovorin (UFT/LV))<sup>参照3)</sup>に変更した。Case 4は, 肝転移を伴う横行結腸癌で, IRAおよび同時性肝左葉切除 (R0) を行った。術後補助化学療法としてmFOLFOX6療法を7コース行った。グレード2の末梢神経障害を認めたが, 化学療法は継続可能であった。Case 5は, 多発肝転移を伴う穿孔性上部直腸癌で, ハルトマン手術後にmFOLFOX6 + BV療法を15コース, FOLFIRI + BV

療法<sup>参照4)</sup>を12コース行ったが, 臨床的効果は病勢進行 (progressive disease: PD) であり, 15.3カ月後に原癌死した。Case 6は, 肝転移を伴う横行結腸癌で, IRA後にmFOLFOX6療法を6コース, FOLFIRI+BV療法を14コース行った。効果はPDであり14.6カ月後に原癌死した。

### 3. 生存率

観察期間中央値 (範囲) は27.0 (14.6-67.7) カ月で, 切除不能肝転移の2例が前述のごとく原癌死した。肝転移切除例4例中1例が肝再発した。治癒切除4例の累積3年無病生存率は66.7% (95%信頼区間, 5.4-94.5%) であった。6例全体の累積3年全生存率は66.7% (95%信頼区間, 19.5-90.4%) であった (Fig. 1)

### 4. 大腸外随伴病変に対する対応

Case 1は原発巣治癒切除後2年の時点で再発を認めず, 同時性に存在した甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術を行った<sup>3)</sup>。Case 2はハルトマン手術後に精査で早期胃癌を認めIRA+肝切除時に幽門側胃切除術を行った。Case 3は, 術中卵巣腫瘍をみとめ, 同時性に卵巣摘出術を施行し術後に奇形腫であることを確認した。Case 4は, IRA時に腸間膜デスマイド腫瘍を認め, 同時に切除した。

Table 1. Baseline patient demographics and tumor characteristics

Patient characteristics	
Mean age (range) (Years)	35 (32-65)
Sex, % (No.)	
Male	33% (2)
Female	67% (4)
Tumor characteristics	
Phenotype of colorectal polyposis % (No.)	
Dense type	0% (0)
Sparse type	100% (6)
Tumor localization, % (No.)	
Upper rectum	17% (1)
Rectosigmoid colon	17% (1)
Descending colon	17% (1)
Transverse colon	50% (3)
Distant metastasis*, % (No.)	
Liver	100% (6)
Extra-resional lymph node	33% (2)

FAP, familial adenomatosis polyposis; and No, number.

\*Some patients had more than one distant metastasis.

## IV. 考察

遠隔転移を伴う進行大腸癌合併FAPに対する最適な術式は確立されておらず, IPAA, IRA, 区域切除のいずれを行うかは議論が別れる。われわれの経験では, 穿孔や大腸閉塞で発症した緊急症例では, 腹膜炎・閉塞に対する処置が優先されるため初回治療は非定形手術となったが, 根治性が見込まれる症例では全身状態が改善した後にIRAを行うことが可能であった。一般に, 予防的大腸切除の場合のgold standardはIPAAであるが, IPAA術後では女性の妊孕性低下<sup>4)</sup>や, 男性性機能が障害されるとの報告<sup>5)</sup>があるため, IRAも一定の条件で選択肢となる。しかしながら, イタリアの登録症例を解析したBertarioら<sup>6)</sup>の報告によれば予防的IRAを行った220例で, 残存直腸癌発生率が術後15年, 25年でおのおの14.5%, 25.2%で, 直腸癌

Table 2. Clinicopathological characteristics in FAP patients with metastatic colorectal cancer

Case	Age	Sex	Phenotype	Localization of colon	Distant metastasis	Surgery type	Operation	Chemotherapy	Curative surgery	Recurrence	Extracolonic manifestation	Survival time (month)	Outcome
1	35	Female	Sparse	Transverse	Liver, Omental LN	Elective	IRA, Partial hepatectomy Omental lymphadenectomy ①Hartmann's op	mFOLFOX6+B V	Yes	No	Thyroid cancer	67.7	Survive
2	65	Male	Sparse	Descending	Liver	Emergency	②IRA, Partial hepatectomy ③IPAA	mFOLFOX6	Yes	No	Gastric cancer	31.6	Survive
3	35	Female	Sparse	Rectosigmoid	Liver	Elective	④Parital hepatectomy	CapeOX UFT/UZEL	Yes	No	Ovarian teratoma	23.1	Survive
4	43	Male	Sparse	Transverse	Liver	Elective	IRA Left hepatic lobectomy	mFOLFOX6	Yes	Yes	Desmoid tumor	30.8	Survive
5	32	Female	Sparse	Upper rectum	Liver, PALN, Hepatic hilum LN	Emergency	Hartmann's operation	mFOLFOX6+B V	No	-	-	15.3	Death
6	32	Female	Sparse	Transverse	Liver	Elective	IRA	FOLFIRI+BV mFOLFOX6 FOLFIRI+BV	No	-	-	14.6	Death

BV, bevacizumab; FAP, familial adenomatosis polyposis; IPAA, ileal-pouch anal anastomosis; IRA, ileorectal anastomosis; LN, lymph node; PALN, para-aortic lymph node.

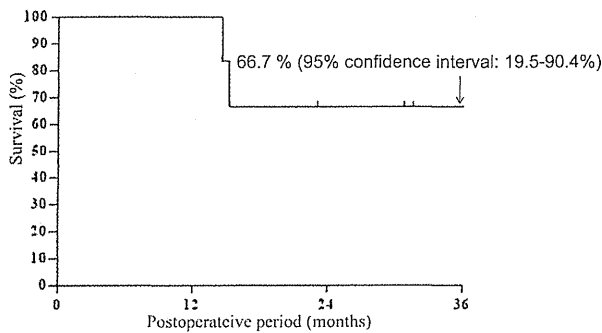


Fig.1. Overall survival in FAP patients with metastatic colorectal cancer

による死亡はおおの4.3%, 9.3%であった。一方, 進行大腸癌を合併しているFAP症例で治癒切除が見込まれる場合には大腸切除の範囲は予防的大腸切除と変わらないと推定されるものの, 詳細なデータは少ない。Kimら<sup>7)</sup>によれば, 大腸癌合併症例22例にIPAAを行い, 観察期間58.5カ月で残存直腸粘膜に直腸癌の発生を認めなかった報告している。また一方では, 大腸癌発生部位のみを指標にした区域切除術では, 残存大腸における進行癌の見落としや異時性発癌が起こりうることを考慮する必要がある。Iwamara<sup>8)</sup>のわが国の登録症例からの解析では, IPAA + 大腸全摘・永久的回腸人工肛門造設術 (n=527), IRA (n=439), 区域切除術 (n=208) で大腸癌の合併がおおの49.0%, 29.2%, 79.8%と背景因子の違いを認めしたが, 術後360カ月での生存率が60%, 60%, 20% (生存曲線からのデータ) であり, 区域性切除で生存率が有意に低かった。FAPに関する術式や手術後の経過観察についてさまざまな報告や試みがあるものの, 遠隔転移のある大腸癌を含んだ大腸切除の術式についての検討は, 著者らが検討した範囲では認めなかった。しかしながら, 上記の文献的データやわれわれの少数例での検討を総合すると, 治癒切除が可能な際には残存大腸からの発癌を防ぐために可能な限り大腸全摘術ないし結腸全摘術を考慮し全身治療を行うことが標準的考え方となりうると思われる。なお, 進行大腸癌を合併したFAP症例に対し区域切除術を行い, その後残存大腸の腺腫に対し, 定期的な大腸内視鏡によるサーベイランスを行い, 腺腫を徹底摘除するなどの介入を行うことで, 大腸癌発生を抑制できれば理想的である。大腸腺腫の徹底摘除による大腸発癌抑制の試み (臨床試験) は, 予防的大腸切除術を受ける前のFAP患者を主な対象としてわが国で進行中である (UMIN ID: 000009365)。

わが国では1995年より, 大腸癌に対する実地臨床でoxaliplatinが使用可能となった。3種の抗悪性腫瘍薬 fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin を使い切ることで進行・再発大腸癌患者の予後が飛躍的に改善している<sup>9)</sup>。さらに, FOLFOX, CapeOX, FOLFIRIなどの基軸レジメンにBV, cetuximab, panitumumabなどの分子標的薬を適宜組み合わせることで, さらに生存期間の延長が得られつつある。こういった新規抗癌剤の導入による散発性Stage

IV大腸癌の予後の飛躍的向上を考慮すれば, FAPに合併した遠隔転移を伴う進行大腸癌に対し, 周術期に化学療法を行うことを含めた術式選択は興味深い問題である。今回の経験症例のうち, 補助化学療法でCapeOX療法を施行したところグレード3の下痢が出現し, UFT/LV療法に変更した症例を認めた。この症例は粘膜下層に浸潤する下部直腸癌があり, IPAAは妥当な選択と考えられるが, 術式決定の際には術後の治療とQOLの維持も考慮した術式選択が必要である。今回の経験から, FAP患者において進行大腸癌を認めた場合, IRAまたはIPAAを施行しても術後化学療法施行に支障を来すような大きな有害事象は認めなかった。

散発性大腸癌の肝転移は, 治癒切除により35~58%<sup>10-13)</sup>, 肺転移は30~68%<sup>14)</sup>の5年生存率が得られる。また同時に肝・肺転移を有する大腸癌でも治癒切除可能であれば長期生存が見込める<sup>15,16)</sup>。したがって, 遠隔転移を伴う進行大腸癌を合併したFAP患者でも, 遠隔転移の切除が可能となれば, 同様に長期的な予後が期待できる可能性があると考えられる。

遠隔転移を伴う進行大腸癌合併FAPに対する術式の決定に際し, 治癒切除の可能性, 残存大腸癌の発生, 遠隔転移に対する手術治療成績, および化学療法の効果・副作用を総合的に判断がすることが求められる。

## V. おわりに

少数例の臨床経験ではあるが, 遠隔転移を伴う大腸癌合併FAPであっても, IRA (ないしIPAA) を行うことにより残存大腸からの発癌をなるべく制御するとともに, 新規抗癌剤による遠隔転移巣のコントロールが奏効すれば長期予後が期待できる可能性があると考えられた。この点について, さらなる症例を集積し, 多施設共同研究等で結論を出すことが期待される。

## 参 照

- 1) mFOLFOX6 + bevacizumab  
oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1  
leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day 1  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1,200 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days (total 2,400 mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) IV continuous infusion  
bevacizumab 5 mg/kg IV, day 1  
repeat every 2 weeks
- 2) CapeOX  
oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> IV over 2 hours, day1  
capecitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> twice daily PO for 14 days  
repeat every 3 weeks
- 3) Oral uracil and tegafur + oral leucovorin  
oral uracil and tegafur 100 mg/m<sup>2</sup> trice daily PO for 28 days  
oral leucovorin 25 mg/body trice daily PO for 28 days  
repeat every 35 days
- 4) FOLFIRI + bevacizumab  
irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> IV over 30-90 minutes, day 1

leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV infusion to match duration of irinotecan infusion, day 1  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1,200 mg/m<sup>2</sup>/day × 2 days (total 2,400 mg/m<sup>2</sup> over 46-48 hours) IV continuous infusion  
bevacizumab 5 mg/kg IV, day 1  
repeat every 2 weeks

## 文 献

- 1) 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: 16-17.
- 2) 石井正嗣, 辻美隆, 近範泰, 他: 横行結腸癌・多発肝転移にmFOLFOX6+bevacizumab療法が著効した家族性大腸腺腫症の1例. 埼玉県医学会雑誌 2011; 45: 302-306.
- 3) 中井麻木, 石田文孝, 大西清, 他: Stage IV結腸癌合併家族性大腸腺腫症に認めた甲状腺多発乳頭癌の1例. 日外科系連会誌 2014; 39: 175-180.
- 4) Olsen KØ, Juul S, Bülow S, et al. : Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2003; 90: 227-231.
- 5) Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, et al. : Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. Surgery 1996; 119: 615-623.
- 6) Bertario L, Presciuttini S, Sala P, et al. : Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. Semin Surg Oncol 1994; 10: 225-234.
- 7) Kim HJ, Choi GS, Park JS, et al. : Early postoperative and long-term oncological outcomes of laparoscopic treatment for patients with familial adenomatous polyposis. J Korean Surg Soc. 2012; 83: 288-297.
- 8) 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: 308-316.
- 9) Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. : Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004; 22: 1209-1214.
- 10) Martin LW, Warren RS: Current management of colorectal liver metastases. Surg Oncol Clin N Am 2000; 9: 853-876; discussion 877-878.
- 11) Penna C1, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung) . Surg Clin North Am 2002; 82: 1075-1090, x-xi.
- 12) Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. : Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases.

Ann Surg 2004; 239: 818-825; discussion 825-827.

- 13) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al. : Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum 2003; 46 (10 Suppl) : S22-S31.
- 14) Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, et al. : Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Br J Surg 2009; 96: 1058-1065, doi: 10.1002/bjs. 6682.
- 15) Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al. : Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1998; 82: 274-278.
- 16) Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. : Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg 2006; 202: 468-475.

### Clinical Experience of Treatment in Patients with Familial Adenomatous Polyposis Associated with Distant Metastatic Colorectal Cancer

Takeaki Matsuzawa\*, Noriyasu Chika\*, Yusuke Tajima\*, Okihide Suzuki\*, Toru Ishiguro\*, Jun Sobajima\*, Kensuke Kumamoto\*, Minoru Fukuchi\*, Yoichi Kumagai\*, Keiichiro Ishibashi\*, Erito Mochiki\*, Hideyuki Ishida\*

\* Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

**Purpose:** This study evaluated the outcome of treatment for FAP patients with distant metastatic colorectal cancer. **Patients and methods:** The subjects were 6 classic FAP patients with distant metastatic colorectal cancer, who underwent (procto-) colectomy as the first surgical intervention for FAP in our institution between September 2000 and March 2014. Patient background data, including types of treatment and their outcomes were retrospectively examined. **Results:** Ileal pouch anal anastomosis (IPAA) was performed in one patient, colectomy with ileorectal anastomoses (IRA) was performed in 4 patients, and partial colectomy (Hartmann's operation) was performed in one patient with perforated rectal cancer. Four patients underwent additional curable metastatectomy and two patients had unresectable liver metastasis. Each patient received oxaliplatin-based chemotherapy pre- or post-operatively. The overall 3-year survival rate was 66.7%. **Conclusion:** These results suggest that IPAA or IRA in combination with metastatectomy might contribute to prolongation of survival time for the patients with distant metastatic colorectal cancer in the era of modern chemotherapy.

**Key words :** familial adenomatous polyposis, total colectomy, ileal-pouch anal anastomosis, metastasis, colorectal cancer

(J Fam Tumor 2015; 15: 27-30)

## 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

鈴木 興秀<sup>\*1</sup> 近 範 泰<sup>\*1</sup> 福 地 稔<sup>\*1</sup> 隈元 謙介<sup>\*1</sup> 熊谷 洋一<sup>\*1</sup>  
石橋敬一郎<sup>\*1</sup> 江口 英孝<sup>\*2</sup> 持木 彫人<sup>\*1</sup> 赤木 究<sup>\*3</sup> 石田 秀行<sup>\*1</sup>

[Jpn J Cancer Chemother 42(12): 2208-2210, November, 2015]

A Case of Colon Cancer with Familial Adenomatous Polyposis Showing MSI-H and Deletion of MSH2/MSH6 Protein: Okihide Suzuki<sup>\*1</sup>, Noriyasu Chika<sup>\*1</sup>, Minoru Fukuchi<sup>\*1</sup>, Kensuke Kumamoto<sup>\*1</sup>, Youichi Kumagai<sup>\*1</sup>, Keiichiro Ishibashi<sup>\*1</sup>, Hidetaka Eguchi<sup>\*2</sup>, Erito Mochiki<sup>\*1</sup>, Kiwamu Akagi<sup>\*3</sup> and Hideyuki Ishida<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, <sup>\*2</sup>Division of Translational Research, Saitama Medical Research Center for Genomic Medicine, <sup>\*3</sup>Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center)

### Summary

A 31-year-old woman with familial adenomatous polyposis (FAP) was diagnosed with colon cancer. Genetic testing showed a germ cell line mutation of *APC* (a frame-shift mutation). Moreover, deletion of MSH2/MSH6 protein and high microsatellite instability (MSI-H) was detected. Therefore, Lynch syndrome (LS) associated with FAP was suspected. Additional analysis showed no pathogenic mutation of *MSH2* and no change in the number of copies or methylation in the promoter region. Therefore, this was not a case of LS caused by a genetic germ cell line mutation. The chromosome instability had been caused by a malfunction of *APC*, and it produced a structural change in a gene in the somatic cells. This case is very interesting. Key words: Familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, Colorectal cancer

**要旨** 症例は 31 歳、女性。全結腸に多発する腺腫と横行結腸癌を認め当院紹介となった。家族性大腸腺腫症 (FAP) および多発肝転移を伴った横行結腸癌と診断され、結腸全摘術が施行された。遺伝学的検査で *APC* 遺伝子の病的生殖細胞系列変異 (フレームシフト変異) が認められた。横行結腸癌を用いたマイクロサテライト不安定性検査およびミスマッチ修復蛋白に対する免疫染色では高度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) と MSH2/MSH6 蛋白発現の欠失が認められ、Lynch 症候群 (LS) の合併が疑われた。追加解析から生殖細胞系列における *MSH2* の病的変異やコピー数の変化およびプロモーター領域のメチル化は認められず、本症例はミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する LS ではなく、*APC* の不活化を起因とする染色体不安定性から発病し、さらに体細胞レベルで *MSH2* 遺伝子に何らかの構造変化を与え不活化した可能性が推察され、極めて興味深い症例と考えられた。

### はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) と Lynch 症候群 (Lynch syndrome: LS) は、遺伝性大腸癌のなかでは頻度が高い疾患である。両者は、常染色体優性遺伝形式で大腸癌を発症する<sup>1)</sup>が、原因遺伝子および発癌メカニズムは大きく異なる。今回、遺伝学的検査で FAP と診断されたが、LS を疑う所見である高度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) と免疫染色でミスマッチ修復酵素である MSH2/MSH6 蛋白発現の欠失が認められた横行結腸癌を合併した FAP の 1 例を経験したので報告する。

### I. 症 例

**患者:** 31 歳、女性。

**主訴:** 6 か月ほど続く下腹部痛を主訴として近医を受診した。

**現病歴:** 下部消化管内視鏡検査で全大腸にわたって多発するポリープと、横行結腸に 2 型腫瘍が認められた。生検の結果、多発するポリープは腺腫で、2 型腫瘍からは高分化型腺癌が認められた。横行結腸癌を合併した FAP と診断され当科紹介となった。

<sup>\*1</sup> 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

<sup>\*2</sup> 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部門

<sup>\*3</sup> 埼玉県立がんセンター・腫瘍診断・予防科

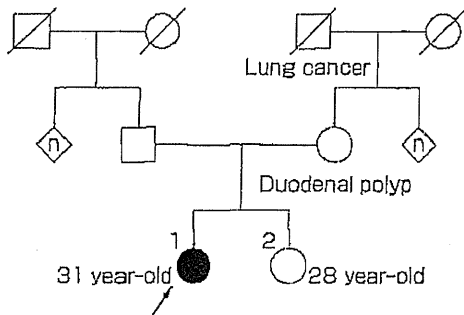


Fig. 1 Pedigrees of the family



Fig. 2 Resected specimen

**既往歴:** 子宮筋腫と卵巣嚢腫。

**家族歴:** 母 十二指腸ポリープ, 祖父 肺癌であった (Fig. 1)。

**CT 検査:** 横行結腸に壁肥厚を伴う腫瘤像と、傍腸管リンパ節腫大および肝臓に転移と思われる腫瘤性病変が認められた。

以上より、多発肝転移を伴う横行結腸癌を合併した FAP と診断し、結腸全摘・回腸直腸吻合術を施行した (Fig. 2)。

**病理組織学的検査:** 腫瘍は 90×70 mm 大の全周性 2 型腫瘍で、組織学的には中分化型から高分化型腺癌で脈管侵襲およびリンパ管侵襲は認められなかった。深達度は SS で所属リンパ節転移は認められず、最終診断は横行結腸癌, type 2, pT3 (SS), pN0 (0/30), H2, M0, stage IV であった。多発ポリープは、腺管腺腫, 中等度ないし高度異型の組織像を呈し、その総数は 259 個であった。

**術後経過:** 術後、化学療法として mFOLFOX6 療法を施行した。5 コース後の評価 CT において、肝転移巣の増大と大動脈周囲リンパ節転移が認められたため、FOLFIRI+bevacizumab 療法に変更した。6 コース終了時の評価では SD を維持していたが、その後、肝転移巣の再増大とともに全身状態が悪化し、計 14 コースで化学療法は中止した。以後、対症療法を継続したが術後 1 年 3 か月後に原病死された。

**遺伝学的検査:** 埼玉医科大学および埼玉医科大学総合医療センターの倫理委員会の承認の下、サンガーシーケンス法による APC 遺伝子検査を施行した。その結果、既知のフレームシフト変異 (c.543\_546delAACA) が認められ、遺伝学的にも FAP であることが確定した。

**MSI 検査:** 当科で行われた大腸癌に対するマイクロサテライト不安定性を評価した後方視的研究において、MSI-H であることが判明し、ミスマッチ修復機構の異常が指摘された。

**免疫組織化学検査 (IHC):** ミスマッチ修復遺伝子の *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 遺伝子の蛋白発現解析を IHC 法で行った。その結果、癌部における *MSH2/MSH6*

蛋白発現の欠失が認められた。このことから、本症例では APC に病的変異を有する FAP と確認されたが、同時に LS を重複する可能性が示唆された。そのため、LS に関する遺伝学的検査および IHC 検査を追加した。

**追加検査:** ① サンガーシーケンス法および MLPA 法による遺伝学的検査で、生殖細胞系列における *MSH2* の病的変異やコピー数の変化は認められなかった。② 腫瘍組織における *MSH2* のプロモーター領域のメチル化も確認されなかった。③ 癌部以外の多発腺腫に対する IHC では、*MSH2/MSH6* 蛋白は正常に発現していた。

## II. 考 察

FAP と LS は、ともに大腸の発癌において重要な役割を果たす遺伝子に生殖細胞系列変異を有する疾患であり、これに野生型アレルの体細胞変異が加わることで腺腫が発生し<sup>2-4)</sup>、さらに複数の癌関連遺伝子変異の体細胞変異を伴うことで癌化する点で共通する<sup>5)</sup>。しかしながら、発癌のメカニズムとしては、FAP は APC の不活化に起因する染色体不安定性 (CIN) により発癌に参与する様々な遺伝子の構造変化を引き起こすことで進展するが<sup>6)</sup>、一方 LS ではミスマッチ修復酵素の不活化により、*TGFBR2*, *Bax*, *MSH6* などの蛋白をコードする領域にマイクロサテライトを有する発癌関連遺伝子に体細胞変異を生じることにより、発癌に至るものである<sup>5,7,8)</sup>。本症例は、生殖細胞系列における APC のフレームシフト変異を有する FAP であったが、同時に腫瘍組織で LS 大腸癌にみられる MSI-H とミスマッチ修復蛋白である *MSH2/MSH6* 蛋白発現の欠失が確認され、いずれのメカニズムで癌に進展したか追加検討を要した。追加検討の結果、*MSH2* の生殖細胞系列変異・コピー数変化およびプロモーター領域のメチル化も確認されなかった。また、LS では大きな腺腫で対応するミスマッチ修復蛋白の欠失が多いことが報告されているが<sup>9)</sup>、本症例では追加染色したいずれの腺腫においても *MSH2/MSH6* 蛋白発現の欠失は確認されなかった。

## 結 語

これらのことから、*MSH2*ならびにそれと近接する*EPCAM*における生殖細胞系列変異を有する可能性は極めて低く、本症例はCINにより体細胞変異として*MSH2*に何らかの構造変化が生じ不活化した可能性が推測され、極めて興味深い症例と考えられた。

## 文 献

- 1) 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, pp1-73.
- 2) Okamoto M, Sasaki M, Sugio K, *et al*: Loss of constitutional heterozygosity in colon carcinoma from patients with familial polyposis coli. *Nature* 331(6153): 273-277, 1988.
- 3) Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, *et al*: APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 359(6392): 235-237, 1992.
- 4) Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, *et al*: Charac-

- teristics of somatic mutation of the adenomatous polyposis coli gene in colorectal tumors. *Cancer Res* 54(11): 3011-3020, 1994.
- 5) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, *et al*: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319(9): 525-532, 1988.
  - 6) Vogelstein B and Kinzler KW: The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 9(4): 138-141, 1993.
  - 7) Lengauer C, Kinzler KW and Vogelstein B: Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 396(6712): 643-649, 1998.
  - 8) Boland CR, Shin SK and Goel A: Promoter methylation in the genesis of gastrointestinal cancer. *Yonsei Med J* 50(3): 309-321, 2009.
  - 9) Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, *et al*: Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res* 5(4): 574-582, 2012.

本論文の要旨は第37回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 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

田島 雄介<sup>\*1</sup> 幡野 哲<sup>\*1</sup> 隈元 謙介<sup>\*1</sup> 石橋敬一郎<sup>\*1</sup> 近 範泰<sup>\*1</sup>  
小野澤寿志<sup>\*1</sup> 松澤 岳晃<sup>\*1</sup> 持木 彫人<sup>\*1</sup> 山口 研成<sup>\*2</sup> 赤木 究<sup>\*3</sup>  
岩間 毅夫<sup>\*1</sup> 石田 秀行<sup>\*1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 42(12): 2199-2201, November, 2015]

A Case of FAP Who Underwent Mucosectomy for Intramucosal Cancer That Repeatedly Developed in the Residual Rectal Mucosa after Stapled Ileal-Pouch Anal Anastomosis: Yusuke Tajima<sup>\*1</sup>, Satoshi Hatano<sup>\*1</sup>, Kensuke Kumamoto<sup>\*1</sup>, Keiichiro Ishibashi<sup>\*1</sup>, Noriyasu Chika<sup>\*1</sup>, Hisashi Onozawa<sup>\*1</sup>, Takeaki Matsuzawa<sup>\*1</sup>, Erito Mochiki<sup>\*1</sup>, Kensei Yamaguchi<sup>\*2</sup>, Kiwamu Akagi<sup>\*3</sup>, Takeo Iwama<sup>\*1</sup> and Hideyuki Ishida<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, <sup>\*2</sup>Dept. of Gastroenterology, and <sup>\*3</sup>Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center)

### Summary

When we perform stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) for familial adenomatous polyposis (FAP), some rectal mucosa persists. There is no consensus on surgical treatment when cancer develops at the residual mucosa. We report the case of a 43-year-old woman who repeatedly underwent endoscopic resection for intramucosal cancer that developed in the residual rectal mucosa 6 years after stapled IPAA, which she received at age 33. She was referred to our department for surgical treatment. We performed mucosectomy for the residual rectum mucosa, including a 0-IIa lesion at the anterior wall. Two months later, stenosis was observed at the anastomotic site. We repeatedly conducted balloon expansion of the stenotic lesion. Six months later, the resected lesion was covered with white epithelium, and columnar epithelium was confirmed by step biopsy of the epithelium from the dentate line to the ileoanal pouch anastomotic site. This finding indicated that the regenerating epithelium was derived from the epithelium from the anal side. The patient remains well after 2 year 4 months with no complaints. Key words: Familial adenomatous polyposis, ileal pouch anal anastomosis

**要旨** 家族性大腸腺腫症 (FAP) に対し、大腸全摘・回腸嚢肛門 (管) 吻合術 (IPAA) を行った場合に残存する残存直腸粘膜に癌が発生した場合の外科的対応については、コンセンサスは得られていない。今回、stapled IPAA 後の残存直腸粘膜に繰り返し発生した粘膜内癌に対し全周性に mucosectomy を施行した FAP の1例を報告する。症例は43歳、女性。FAPで33歳時に stapled IPAA を施行された。術後6年してから残存直腸粘膜に粘膜内癌が出現し内視鏡的粘膜切除術を行っていたが、繰り返し出現するため根治術目的で紹介された。残存直腸に0-IIa病変を認め、経肛門的に残存直腸粘膜全切除術を行った。術後2か月より狭窄を認め、内視鏡バルーン拡張を定期的に行った。術後6か月の時点で直腸粘膜切除部の step biopsy では、円柱上皮が検出された。経肛門的残存直腸粘膜切除術後2年4か月の現在、肛門症状など認めず経過している。

### はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) に対する標準的的外科治療は、大腸全摘・回腸嚢肛門 (管) 吻合術 (ileal pouch anal anastomosis: IPAA) であるが、hand-sewn IPAA でも stapled IPAA でも残存直腸に腺腫や癌の発生リスクが残る<sup>1,2)</sup>。特に stapled IPAA では通常1~3 cm 程度の直腸粘膜が残存する。いずれにしても、IPAA 後の残存直腸癌に対する確実で有効な再建法は確立されていない。岩間<sup>3)</sup>は、stapled

IPAA (IACA) 後の直腸癌 (m 癌) に対し、mucosectomy した部分の上下 (回腸嚢吻合部一歯状線) を縫合閉鎖し、術後排便機能など良好な成績であったと報告している。さらに Liu ら<sup>4)</sup>は、予防的大腸全摘の術式である IPAA を修飾した術式として、mucosectomy された直腸筋筒と J-pouch を double staple technique で吻合したところ、mucosectomy された直腸筋筒は円柱上皮化されたと報告している。今回、岩間の報告<sup>3)</sup>に従った方法が困難と判断された症例に対し、Liu らの報告<sup>4)</sup>を参考にした対応を行い、おおむね良好の経過が得られた

<sup>\*1</sup> 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

<sup>\*2</sup> 埼玉県立がんセンター・消化器内科

<sup>\*3</sup> 同 腫瘍診断・予防科

FAP の 1 例を経験したので報告する。

## I. 症 例

患者: 43 歳, 女性。

主訴・既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 父が FAP。

現病歴: 33 歳時に FAP に対し, 他院で大腸全摘術, stapled IPAA を施行された。術後 6 年してから残存直腸粘膜に繰り返し粘膜内癌が出現し内視鏡的粘膜切除術 (EMR) を施行されていたが, 今回, 粘膜切除による根治術目的で当科紹介となった。

下部消化管内視鏡検査 (図 1): 残存直腸前壁に周囲に

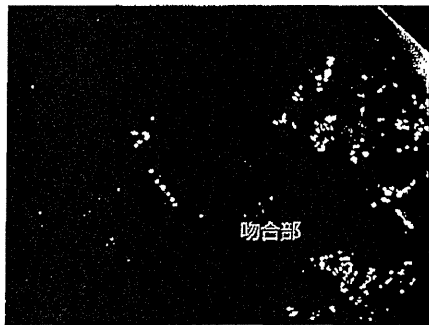


図 1 下部消化管内視鏡検査

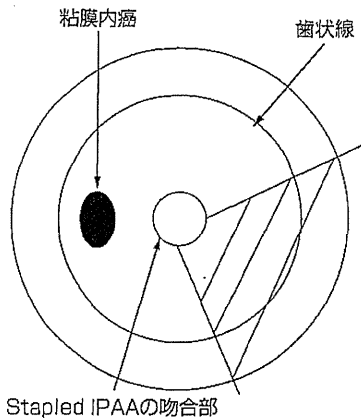


図 2 手術シエマ  
2 時方向と 5 時方向の粘膜を吻合部まで縦切開し, 扇形に左側約 1/3 の粘膜を切除し, さらに残りの腫瘍を含む 2/3 の粘膜を切除した。

癒痕を伴う 0-IIa 病変を認め, 生検の結果, 粘膜内癌が認められた。残存直腸粘膜は約 3.5 cm 長であった。

以上より FAP 術後 (stapled IPAA 後), 残存直腸粘膜の繰り返し発生する粘膜内癌に対して十分なインフォームド・コンセントの下, 経肛門的残存直腸粘膜切除術を施行した。

手術所見 (図 2): 残存直腸粘膜は約 3.5 cm 長であり, 腫瘍は 9 時方向に存在した。歯状線から粘膜下に生理食塩水を局注し, 歯状線から全周性に切開をおいた後, 粘膜切除を開始した。途中, 粘膜切除した部分が内腔を塞ぎ, 視野の妨げとなり腫瘍部分を直視できなかったため, 2 時方向と 5 時方向の粘膜を吻合部まで縦切開し, 扇形に左側約 1/3 の粘膜を切除し, さらに残りの腫瘍を含む 2/3 の粘膜を切除した。岩間<sup>3)</sup>の方法のように回腸嚢吻合部—歯状線を縫合するように試みるも緊張がかかって不可能であったため, 粘膜切除部位は解放のままとした。

切除標本肉眼所見 (図 3a): 二分割で粘膜切除されており, 2/3 の直腸粘膜に 1 cm 大の 0-IIa 病変を認めた。

切除標本組織所見 (図 3b): 高度な異型腺管を背景に一部 adenocarcinoma を認め, carcinoma in adenoma であった。

術後経過: 術後 4 日目に下部消化管内視鏡検査を行い, ファイバーを反転させ, 回腸嚢直腸吻合部の一部残存直腸粘膜を電気メスで焼却処理を行った。術後 8 日目に退院した。

術後 2 か月より癒痕に伴う狭窄が出現したため, 内視鏡的バルーン拡張術を定期的に行った。軽度狭窄はあるものの肛門症状なく術後 2 年 4 か月経過している。また, 術後 2 か月経過したころより直腸筋筒部 (直腸粘膜切除部) が白色上皮化されはじめた。同部位からは重層扁平上皮が検出されており, 術後 6 か月には肛門側からの step biopsy で吻合部まで円柱上皮が検出され, 肛門側から上皮化されているものと思われた (図 4a, b)。

## II. 考 察

van Duijvendijk ら<sup>4)</sup>は, FAP で IPAA を施行した

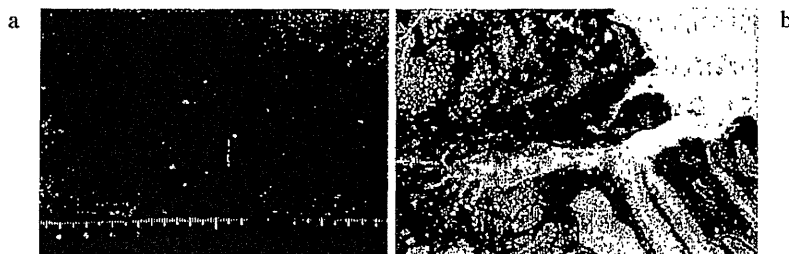


図 3 切除標本  
a: 肉眼所見。b: 組織所見。





図4 a:下部消化管内視鏡検査(術後6か月)。  
b:生検組織所見(術後6か月)。

126例の残存直腸粘膜の腺腫もしくは癌の発生率について検討している。7年以内に残存直腸粘膜に腫瘍が発生する確率は、stabled IPAA では31%であり、hand-sewn IPAA で10%と報告している。さらに von Roon ら<sup>2)</sup>も同様の検討を行っており、10年後の腫瘍発生率はstabled IPAA で51.1%であったのに対し、hand-sewn IPAA で22.6%と報告している。このように二つの報告からしても残存直腸粘膜の腫瘍発生率は高く、定期的な follow up が必要なことはいうまでもない。

残存直腸粘膜に腺腫もしくは癌が発生した場合の治療法に関しては一定の見解はない。今回の症例のように全周性に mucosectomy を行う方法、内視鏡的腫瘍切除術、経肛門的腫瘍切除術、直腸切断術、残存直腸を切除し回腸囊肛門吻合術を再度行うなど、様々な術式があげられる。内視鏡的腫瘍切除術や経肛門的腫瘍切除術では、繰り返し腫瘍が発生する場合、定期的な follow-up の内視鏡検査が必要となるばかりではなく、進行癌が発生する可能性もでてくる。直腸切断術は、患者の quality of life (QOL) が少なからず低下することがデメリットとしてあげられる。残存直腸を切除し、再度回腸囊肛門吻合を行うには外科的手技として高難度であり、術後合併症を伴うリスクが高くなる可能性がある。これら術式の問題点を踏まえると、全周性に残存直腸粘膜を mucosectomy する方法は、繰り返し発生する腫瘍に対して妥当な術式であると考えられる。本症例は、前述した Liu ら<sup>4)</sup>の術式を応用して手術を行った。岩間<sup>3)</sup>のように mucosectomy した創部を再度縫合閉鎖するよう試みたが、歯状線から吻合部までの長さが約3.5 cm と比較的長かつ

たため、縫合閉鎖することができなかった。今回 mucosectomy した部分を開放創とした結果、同部位が円柱上皮に置換されていた。これは、Liu らの報告<sup>4)</sup>に矛盾しなかった。

### 結 語

このように IPAA 後に残存直腸に発生した粘膜内癌に対して内視鏡的治療が困難な場合、全周性に mucosectomy を行うことは、十分許容できる術式と思われた。しかし、残存直腸粘膜長も考慮して総合的に対応を考える必要がある。

### 文 献

- 1) van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, *et al*: Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 3(3):325-330, 1999.
- 2) von Roon AC, Will OC, Man RF, *et al*: Mucosectomy with handsewn anastomosis reduces the risk of adenoma formation in the anorectal segment after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 253(2):314-317, 2011.
- 3) 岩間毅夫: 家族性大腸腺腫症概論 = Familial adenomatous polyposis: FAP 診療研究の温故知新. 2014年度版. 東京図書出版, 東京, 2014.
- 4) Liu LJ, Shi XH, Xu XD, *et al*: Laparoscopic-assisted ileal pouch-rectal muscle sheath anastomosis for the treatment of familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 26(8):1051-1057, 2011.

本論文の要旨は第37回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 回腸人工肛門周囲に発生したFAP合併デスモイド腫瘍の1例

近 範 泰<sup>\*1</sup> 隈元 謙介<sup>\*1,2</sup> 鈴木 興秀<sup>\*1</sup> 山本 梓<sup>\*1</sup> 田島 雄介<sup>\*1</sup>  
 渡辺雄一郎<sup>\*1</sup> 小野澤寿志<sup>\*1</sup> 松澤 岳晃<sup>\*1</sup> 江口 英孝<sup>\*3</sup> 石橋敬一郎<sup>\*1</sup>  
 持木 彫人<sup>\*1</sup> 石田 秀行<sup>\*1</sup>

(*Jpn J Cancer Chemother* 42(12): 1947-1949, November, 2015)

A Case of a Desmoid Tumor Developed Around Ileostomy in a Patient with FAP: Noriyasu Chika<sup>\*1</sup>, Kensuke Kumamoto<sup>\*1,2</sup>, Okihide Suzuki<sup>\*1</sup>, Azusa Yamamoto<sup>\*1</sup>, Yusuke Tajima<sup>\*1</sup>, Yuichiro Watanabe<sup>\*1</sup>, Hisashi Onozawa<sup>\*1</sup>, Takeaki Matsuzawa<sup>\*1</sup>, Hidetaka Eguchi<sup>\*3</sup>, Keiichiro Ishibashi<sup>\*1</sup>, Erito Mochiki<sup>\*1</sup> and Hideyuki Ishida<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, <sup>\*2</sup>Dept. of Organ Regulatory Surgery, Fukushima Medical University, <sup>\*3</sup>Division of Translational Research, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University)

### Summary

A 21-year-old woman who underwent laparoscopic total colectomy for familial adenomatous polyposis (FAP) 1 year 3 months previously presented with a mass larger than 10 cm around the ileostomy. Multiple tumors in the mesentery around the ileostomy and anterior to the sacrum, accompanied by bilateral hydronephrosis, were detected by computed tomography. The patient was diagnosed with intraabdominal desmoid tumors, stage IV according to the Church's classification. The desmoid tumor (15×9 cm) around the ileostomy was completely resected surgically, whereas another desmoid tumor (5×4 cm) was incompletely resected. We found a desmoid tumor of more than 10 cm in size and many fibromatous plaques in the mesentery. We then performed 4 courses of systemic chemotherapy with dacarbazine and doxorubicin in for the residual desmoid tumors after surgery. There was no growth of the residual desmoid tumors for 12 months after chemotherapy. Genetic tests detected a pathogenic germline mutation of the APC gene in the high-risk region of the desmoid tumor. We also confirmed somatic mutations in the resected specimens. Key words: Familial adenomatous polyposis, Desmoid tumor, ileostomy, APC

要旨 症例は21歳、女性。多発大腸癌を伴う家族性大腸腺腫症に対し、腹腔鏡補助下大腸全摘・回腸人工肛門造設術を施行した1年3か月後、人工肛門を圧排する長径10 cmを超える腫瘍が出現した。CT検査では、人工肛門周囲の腸間膜や仙骨前面に多発する腫瘍と両側水腎症を認め、Church分類Ⅳ期の腹腔内デスモイド腫瘍と診断した。手術にて人工肛門周囲のデスモイド腫瘍(15×9 cm)は完全切除し得たが、仙骨前面のデスモイド腫瘍(5×4 cm)は不完全切除となった。小腸間膜には最大径10 cmを超えるデスモイド腫瘍の他に、前駆病変と考えられる多数のfibromatous plaqueを認めた。術後残存デスモイド腫瘍に対して、dacarbazine+doxorubicinによる化学療法を4コース施行した。化学療法終了後12か月の現在、残存デスモイド腫瘍の増大は認めていない。遺伝学的検査では、APC遺伝子の生殖細胞系列変異がデスモイド腫瘍の発生リスクが高い領域に認められ、切除したデスモイド腫瘍からもsecond-hitとなる体細胞変異を同定した。

### はじめに

家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)は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の症候群である。大腸癌以外にも、消化管やその他の臓器に様々な腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生する。デスモイド腫瘍(desmoid tumors: DT)は、FAP患者の8~20%に認められ、70%が腹腔内に発生にする<sup>1)</sup>。特に

大腸切除後2~3年以内に腹壁や腸間膜、後腹膜に発生することが多いことが知られている。しかし、腹腔内DTの治療についてのコンセンサスは得られておらず、消化管通過障害や尿管閉塞を伴うようなDTの治療にはしばしば難渋する。今回、回腸人工肛門周囲に急速な増大を示したDTに対して、手術と化学療法による治療が奏効した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。なお、大腸癌に関する記載は大腸癌取扱い規約第8版<sup>2)</sup>、遺伝子変異の記載法はden Dunnenら<sup>3)</sup>の報告

\*1 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

\*2 福島県立医科大学・器官制御外科学講座

\*3 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部門

に従った。

### I. 症 例

患者: 21歳, 女性。

主訴: 人工肛門部の腫瘍。

家族歴: FAP 患者なし。

既往歴: 19歳時に肛門管直上に早期直腸癌 (Rb, type I, pT1b, pN0, pStage I) を伴う密生型 FAP と診断され, 当科で腹腔鏡補助下大腸全摘・回腸人工肛門造設術を施行した。

現病歴: 術後1年経過し, 腹部触診上, 腫瘍は触知せず, 腹部骨盤 CT にても腫瘍性病変は指摘できなかった。その3か月後に人工肛門部の腫瘍を自覚したため, 外来に受診した。

身体所見: 人工肛門周囲に 15 cm 大の人工肛門を圧排する可動性不良な腫瘍を触知した (Fig. 1)。

腹部骨盤 CT: 人工肛門周囲に約 15×9 cm (Fig. 2a),

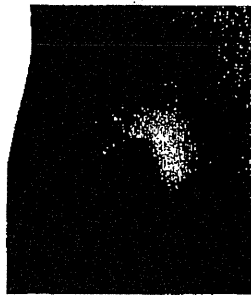


Fig. 1 Physical findings

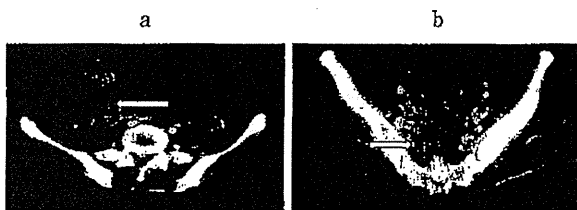


Fig. 2 Computed tomography findings  
a: Multiple desmoid tumors in the mesentery around ileostomy.  
b: A desmoid tumor in anterior of the sacrum.

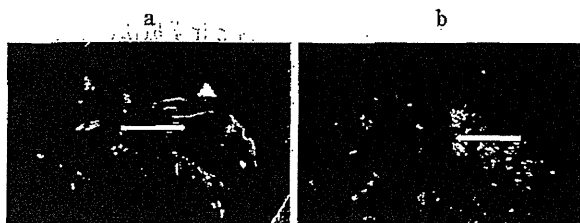


Fig. 3 Operative findings  
a: Many fibromatous plaques at mesentery.  
b: The irregular and flat type desmoid tumor with more than 10 cm in size is in around superior mesenteric artery.

仙骨前面にも 5 cm 大の DT (Fig. 2b) を認めた。また, 仙骨前面の DT が原因と考えられる両側水腎症を認めた。

DT が急速に増大傾向を示しており, Church らの病期分類 (Church 分類)<sup>4)</sup> で IV 期と診断した。DT により消化管通過障害や尿管閉塞などの症状を有しているため, 可能であれば外科的切除を行い, 不完全切除の場合には術後に化学療法を施行する方針となった。

手術所見: 人工肛門部の DT は腹膜・腹直筋との境界が不鮮明であったが, 肉眼的に十分な margin を確保し切除した。小腸間膜には多発する白色の小結節 (fibromatous plaque) (Fig. 3a) および上腸間膜動脈近傍には不規則な形態を有する 10 cm 大の扁平な DT (Fig. 3b) を認めた。これらは切除の適応外あるいは切除不能と判断した。また, 仙骨前面部の DT を部分的に切除することにより, 術前に留置困難であった尿管ステントが留置可能となった。

切除標本肉眼所見 (Fig. 4a): 人工肛門部の DT 病変の広がりには境界不明瞭で, 腹壁の骨格筋内にも広がり, 人工肛門部回腸の漿膜側から筋層まで達していた。

術後経過: 残存 DT に対して dacarbazine 150 mg/m<sup>2</sup>/day (day 1~4) + doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup>/day (day 1~4) を 4 コース施行した。有害事象は CTCAE v4.0<sup>5)</sup> で Grade 2 の脱毛・好中球減少・肝機能障害を認めたが, 治療は完遂できた。現在, 化学療法終了後 12 か月経過し, 残存 DT の増大傾向や新病変の出現はない。

遺伝学的検査: 遺伝カウンセリングを行い, 患者からインフォームド・コンセントを得て遺伝学的検査を行った。また, 本研究は埼玉医科大学倫理委員会の承認を得ている。末梢血白血球から DNA を抽出し, APC 遺伝子の生殖細胞系列変異をダイレクトシーケンス法で検索したところ, coding DNA の 4466 番目に 4 塩基の欠失と 11 塩基の挿入が生じており, その結果 APC 蛋白のアミノ酸 1515 番目で蛋白合成が中断されていた。さらに人工肛門周囲の DT はひょうたん型を呈していたため, 人工肛門開口部周囲 (Fig. 4b: A) とその反対側 (Fig. 4b:

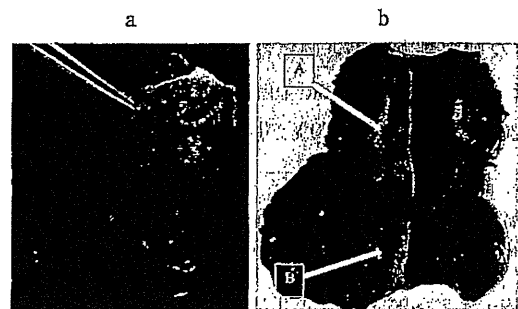


Fig. 4 Resected specimen (around ileostomy)

B) および仙骨前面のDTを含めた3病変の組織から抽出したgenomic DNAを用いて、ダイレクトシーケンシング法にて遺伝子解析を行った。その結果、病変Bに二つの病的変異(c.3945del10, p.Q1244X)が同定されたが、病変AにはMLPA法を行ってもsecond-hitとなる変異が同定されなかった。また、仙骨前面のDTにも人工肛門部のDTとは異なる病的変異(c.429del19)が認められた。

## II. 考 察

FAPに合併するDTの治療は標準化されていないが、症状、再発、予後、治療法などを考慮して作成されたChurch分類<sup>4)</sup>が参考になり、本症例の治療方針にも用いた。通常、Church分類のIV期に相当する腹腔内DTは手術の適応外だが、本症例では人工肛門を圧排するように発生しており、閉塞の解除が必要であった。また、仙骨前面のDTにより水腎症となり、術前に挿入困難であった尿管ステント留置においても結果的に切除が有効であった。さらに、DTの前駆病変と考えられる多数のfibromatous plaqueや上腸間膜動脈周囲の切除不能DTがあったので、Church分類IV期の化学療法で推奨しているdacarbazine+doxorubicin療法を施行した。2コース終了した時点でCT検査を行いDTの増大がないことを確認し、さらに2コース施行した。有害事象は2コース目終了後にGrade2の脱毛・好中球減少・肝機能障害を認めたが、G-CSFの投与と肝庇護剤の投薬により改善した。本症例のように数か月間に急速に増大する場合、Church分類IV期に相当し、その死亡率は44%と報告されている<sup>1)</sup>。今回われわれは、手術を含め化学療法の治療時期を失することのないよう迅速に治療できたことで病勢のコントロールが図れたと考えられた。また、化学療法投与期間についての定説はないが、DTは安定化することがあるため、一般の化学療法のようにCRを迫らずに、縮小ないし安定化が得られれば化学療法を中止して経過観察を行うことが現実的な対応法と思われる。

FAPでは、原因遺伝子であるAPC遺伝子の変異部位と臨床的所見との関連を認める、いわゆる“genotype-phenotype correlation”が知られている<sup>6)</sup>。DTは、codon 1444から1578の範囲に変異がある患者で発生リスクが極めて高いことが報告されている<sup>7)</sup>。本症例でも、生殖細胞系列変異はc.4466del4ins11とcodon 1489で変異が生じていることから、DTのハイリスク症例で

あった。そこで術前にAPCのgermline mutationを確定し、DTなどの発生リスクを考慮した治療戦略(術式、手術時期など)も一部の研究者から提唱されているものの、一般化されていない。今回の症例は肛門管直上に瘻の発生を認めていたため、術式や手術時期を考慮する余地はなかった。

## おわりに

われわれは、FAPに合併したDTのAPC体細胞変異の解析はDTの発生や治療方針に役立つ可能性があることをすでに報告している<sup>8)</sup>。DTの発生にはAPC遺伝子のtwo-hitが必要と考えられているが、今回人工肛門周囲のDTの遺伝学的検査結果では、①ひょうたん型の病変は少なくとも別のDTが融合した可能性があること、②ひょうたん型の口側では体細胞の病的変異が2種類同定されたことから小さな病変が癒合した可能性があることが示唆された。

本症例は今後もDTが発生する可能性が遺伝学的検査の結果においても高く、他の随伴病変のスクリーニングとともに定期的に外来経過観察を行っていく。

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 大腸癌研究会/編: 大腸癌取扱い規約. 第8版, 金原出版, 東京, 2013.
- 3) den Dunnen JT and Antonarakis SE: Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet* 109(1):121-124, 2001.
- 4) 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(6):897-901, 2008.
- 5) National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 4.0. <http://ctep.cancer.gov/>
- 6) Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al: Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 15(9):2439-2450, 2008.
- 7) Bertario L, Russo A, Sala P, et al: Hereditary Colorectal Tumours Registry: Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 95(2):102-107, 2001.
- 8) Iwama T, Kuwabara K, Ushijima 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(1):51-54, 2009.

本論文の要旨は第37回日本癌局所療法研究会において発表された。

## 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

田島 雄介<sup>\*1</sup> 隈元 謙介<sup>\*1</sup> 山本 梓<sup>\*1</sup> 近 範泰<sup>\*1</sup> 渡辺雄一郎<sup>\*1</sup>  
 松澤 岳晃<sup>\*1</sup> 石橋敬一郎<sup>\*1</sup> 持木 彫人<sup>\*1</sup> 岩間 毅夫<sup>\*1</sup> 赤木 究<sup>\*2</sup>  
 石田 秀行<sup>\*1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 42(12): 1833-1835, November, 2015]

A Case of Metachronous Multiple Thyroid Papillary Carcinoma with FAP: Yusuke Tajima<sup>\*1</sup>, Kensuke Kumamoto<sup>\*1</sup>, Azusa Yamamoto<sup>\*1</sup>, Noriyasu Chika<sup>\*1</sup>, Yuichiro Watanabe<sup>\*1</sup>, Takeaki Matsuzawa<sup>\*1</sup>, Keiichiro Ishibashi<sup>\*1</sup>, Erito Mochiki<sup>\*1</sup>, Takeo Iwama<sup>\*1</sup>, Kiwamu Akagi<sup>\*2</sup> and Hideyuki Ishida<sup>\*1</sup> (<sup>\*1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, <sup>\*2</sup>Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center)

### Summary

Familial adenomatous polyposis (FAP) is an autosomal dominantly inherited disorder, the result of a germ line mutation in the *adenomatous polyposis coli* (APC) gene. FAP can be associated with various extracolonic lesions, including thyroid cancer, which frequently occurs in women. We report the case of a 36-year-old woman diagnosed as having FAP with multiple metachronous thyroid papillary carcinomas. She underwent left thyroidectomy at the age of 19 years without a diagnosis of FAP. Multiple polyps in her stomach were detected by medical examination and more than 100 polyps in the colon were found by colonoscopy. She was referred to our hospital after a diagnosis of non-profuse FAP. Multiple tumors with a maximum diameter of 10 mm were detected in the right lobe of the thyroid gland during the preoperative examination. Papillary carcinoma was suspected based on fine-needle aspiration cytology. We performed a right thyroidectomy after prophylactic colectomy. Pathological findings revealed a cribriform-morula variant of papillary thyroid carcinoma. The patient remains well after 2 year 6 months with no recurrence. Key words: Familial adenomatous polyposis, Papillary thyroid carcinoma

**要旨** 家族性大腸腺腫症 (FAP) は、常染色体優性遺伝性疾患であり大腸以外の他臓器に随伴病変を発生し、女性では甲状腺癌を合併する可能性が高い。今回、FAP で異時性に多発甲状腺癌を合併した1症例を経験したので報告する。症例は36歳、女性。19歳時、左甲状腺乳頭癌に対し甲状腺左葉切除術を施行された。この際にFAPは指摘されなかった。今回、検診の上部消化管造影検査で胃に多発するポリープを指摘され、下部消化管内視鏡検査にて大腸全体に100個以上の多発するポリープを認め、非密生型FAPと診断した。術前CT検査で甲状腺右葉に腫瘍性病変を認め、穿刺吸引細胞診で乳頭癌と診断された。大腸全摘術の4か月後に残存甲状腺全摘術を施行した。病理でcribriform-morula variant of papillary thyroid carcinomaと診断された。甲状腺手術後から2年6か月経過した現在、無再発生存中である。

### はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) は、*adenomatous polyposis coli* (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り、大腸以外の消化管、網膜、副腎、甲状腺、骨・軟部組織、脳などに随伴病変を発生することが知られている。今回われわれは、FAPで異時性に甲状腺癌を合併した1症例を経験したので報告する。

### I. 症 例

患者: 36歳、女性。

主訴: なし。

既往歴: 19歳時、左甲状腺乳頭癌に対して甲状腺左葉切除術を施行された。また、同時期に頭蓋骨の外骨腫と診断された。この時点ではFAPの診断には至っていなかった。

家族歴: 父が39歳時に大腸癌 (FAP) で死亡。

現病歴: 検診の上部消化管造影検査で胃に多発するポリープを指摘され、下部消化管内視鏡検査を施行された。大腸全体に100個以上の多発するポリープが認められ、精査加療目的に当科紹介となった。

下部消化管内視鏡検査: 全大腸に1~3mm大のポリープを100個以上認めた (図1)。

\*1 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

\*2 埼玉県立がんセンター・腫瘍診断・予防科



図 1 下部消化管内視鏡検査  
全大腸に1~3 mm 大のポリープを100個以上  
認めた。

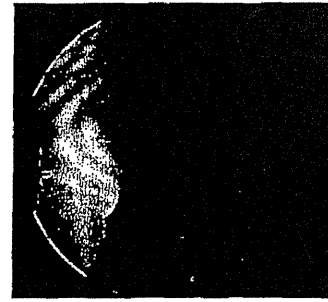


図 2 下部消化管造影検査  
全大腸に1~3 mm 大の多発するポリープ状隆起  
が認められた。

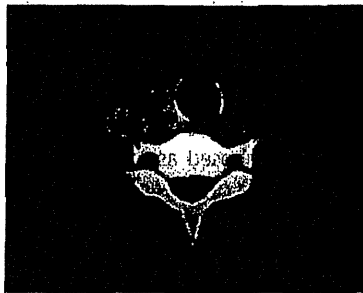


図 3 大腸切除術前頸部 CT 検査  
右甲状腺に一致して最大径 10 mm 大の低濃度  
結節が多発していた。



図 4 穿刺吸引細胞診 (右甲状腺)  
核内封入体を有する異型細胞が集簇状から散在性  
に認められた。

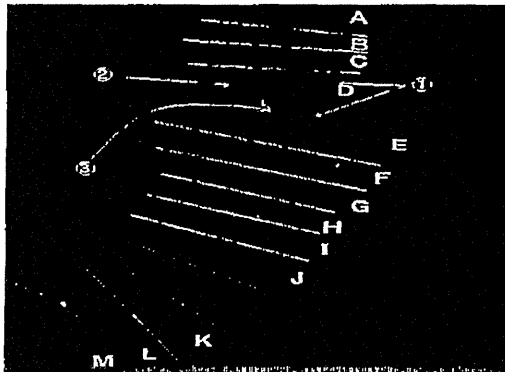


図 5 切除標本肉眼所見 (右甲状腺)  
7 cm 大の甲状腺であり、腫瘍は少なくとも8か  
所に認められた。腫瘍の最大径は、10 mm 大で  
あった。

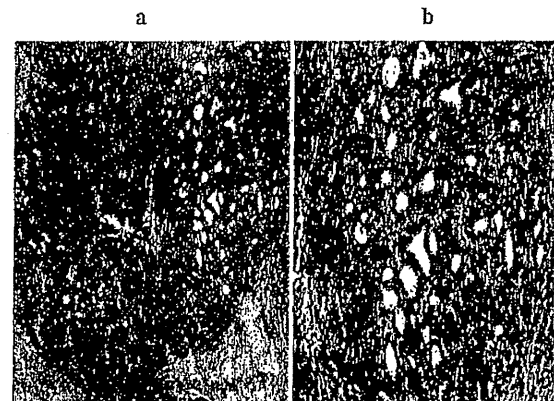


図 6 切除標本組織所見 (a: HE×40, b: HE×200)  
小型から中型の異型細胞が乳頭状構造をとって密  
に増殖し、高分化型乳頭癌の像を認めた。腫瘍細  
胞の一部の古い状構造を呈した腺管のなかに  
morular を認め、CMPTC と診断された。

下部消化管造影検査: 全大腸に1~3 mm 大の多発する  
ポリープ状隆起が認められた (図 2)。

頸部 CT 検査: 右甲状腺に一致して最大径 10 mm 大の  
低濃度結節が多発していた (図 3)。最大径の甲状腺腫瘍  
の穿刺吸引細胞診を行ったところ、乳頭癌であった (図  
4)。

以上より、FAP (非密生型)、右甲状腺乳頭癌と診断し  
た。大腸全摘術を施行してから、後に甲状腺癌の治療を  
行う方針とした。そこで、大腸病変に対しては腹腔鏡補  
助下大腸全摘術 (回腸囊肛門吻合: IPAA)、一時的回腸

人工肛門造設術を施行した。

切除標本肉眼所見 (大腸): 全大腸、特に結腸を中心に  
1~3 mm 大の Isp ポリープが多発しており、肉眼的に明  
らかな癌化を呈した病変は認められなかった。

切除標本組織所見 (大腸): いずれのポリープも管状構  
造からなる異型上皮の増生を認める腺腫であった。癌化  
を示す組織像は認められなかった。

大腸全摘術より4か月後に右甲状腺乳頭癌に対して、  
右甲状腺全摘術を施行した。

切除標本肉眼所見(甲状腺)(図5):7 cm大の甲状腺であり、腫瘍は少なくとも8か所に認められた。腫瘍の最大径は10 mm大であった。

切除標本組織所見(甲状腺)(図6a, b):小型から中型の異型細胞が乳頭状構造をとって密に増殖し、高分化型乳頭癌の像を認めた。腫瘍細胞の一部の古い状構造を呈した腺管のなかにmorularを認め、cribriform-morula variant of papillary thyroid carcinoma (CMPTC)と診断された。

甲状腺全摘術後から2年6か月経過した現在、無再発生存中である。

## II. 考 察

FAPの女性患者による甲状腺癌の発生リスクは、本邦では一般集団の20倍<sup>1)</sup>であり、FAPの大腸外随伴病変としては、女性に関して特に注意する必要がある。本邦報告例において「甲状腺乳頭癌合併FAP」にて1976~2014年までに、われわれが医学中央雑誌から検索し得た範囲では、自験例を含め38例であった。そのうち、竹内ら<sup>2)</sup>、大澤ら<sup>3)</sup>、中井ら<sup>4)</sup>は当科で経験した症例である。

これらの報告をまとめると、年齢の中央値は26(範囲12~58)歳で、女性37例(97.4%)と若年層の女性が多かった。FAPの甲状腺癌に特徴的な病理所見であるCMPTCは、20例(52.6%)に認められていた。多発性腫瘍24例、単発性腫瘍は6例であった。術式は、全摘22例、亜全摘6例、片葉切除7例、その他が3例であった。6例はCMPTCを契機にFAPと診断されていた。甲状腺癌がFAPの診断時期より前に診断された症例は5例であり、FAPの診断時期より後に診断されたのが13例、FAPの診断時期と同時期に診断された症例が20例であった。FAPの診断より甲状腺癌の診断が先行している場合、FAPの家族歴やFAPに合併する甲状腺癌に特徴的なCMPTCがFAPの診断の契機となる。自験例では、初回の左甲状腺癌の組織所見でCMPTCが認められていたか不明であるものの、父がFAPであったこと、患者自身に外骨腫が認められていたことから、19歳時にFAPを疑い診断に至ることが可能であったと考えられる。今回FAPの診断時に幸い大腸癌の合併はなく、予防的大腸切除を施行することができた。FAPの随伴病変に対する臨床医の認識の向上が望まれる。この点に関

して自験例は、示唆に富んだ1例と思われる。

FAPに合併する甲状腺乳頭癌の術式に関しては議論がある。Harachら<sup>5)</sup>は、癌の発生が多中心性のことが多いため、甲状腺全摘を推奨している。しかし吉永ら<sup>6)</sup>は、本邦のFAP合併甲状腺癌の予後は良好であるため、両葉に多発していないかぎり、片葉切除にとどめるべきと報告している。自験例は19歳時に左甲状腺乳頭癌に罹患し、その17年後に右甲状腺乳頭癌に罹患した。本症例が19歳時にFAPと診断されていたとしても、甲状腺癌が生命予後の律速になる可能性は低いため、全摘術後の甲状腺ホルモン内服を考慮すると、片葉切除で許容されると考えられた。ただし片葉切除した場合には、残存した甲状腺にも腫瘍が発生するリスクがあることを念頭に置き、定期的な観察が必要である。また、FAPに合併する甲状腺癌に対する片葉切除後の異時性甲状腺癌の発生のデータは少ないため、今後さらなる症例集積が必要と思われる。

## 結 語

今回、FAPで異時性に甲状腺癌を合併した比較的まれな1症例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

## 文 献

- 1) Iwama T, Mishima Y and Utsunomiya J: The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. *Ann Surg* 217(2):101-108, 1993.
- 2) 竹内幾也, 石田秀行, 大西 清・他: 家族性大腸腺腫症に対する予防的結腸切除後に認めた甲状腺癌の1例. *日本大腸肛門病学会誌* 61(2):62-70, 2008.
- 3) 大澤智徳, 隈元謙介, 竹内幾也・他: 大腸全摘前のスクリーニング検査で発見された家族性大腸腺腫症に合併した甲状腺乳頭癌の1例. *日本大腸肛門病学会誌* 63(7):426-433, 2010.
- 4) 中井麻木, 石田文孝, 大西 清・他: Stage IV結腸癌合併家族性大腸腺腫症に認めた甲状腺多発乳頭癌の1例. *日外科系連会誌* 39(2):175-180, 2014.
- 5) Harach HR, Williams GT and Williams ED: Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 25(6):549-561, 1994.
- 6) 吉永圭吾, 岩間毅夫, 菅野 純・他: 家族性大腸腺腫症に伴う甲状腺癌の1例. *胃と腸* 32(4):647-651, 1997.

本論文の要旨は第37回日本癌局所療法研究会において発表した。

## 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

渡辺雄一郎\*<sup>1</sup> 馬場 裕之\*<sup>1</sup> 福地 稔\*<sup>1</sup> 熊谷 洋一\*<sup>1</sup> 石橋敬一郎\*<sup>1</sup>  
持木 彫人\*<sup>1</sup> 石川 秀樹\*<sup>2</sup> 石田 秀行\*<sup>1</sup>

(*Jpn J Cancer Chemother* 42(12): 1764-1760, November, 2015)

A Case of NET G1 of Vater's Papilla in Familial Adenomatous Polyposis-Associated Duodenal Adenomatous Polyposis: Yuichiro Watanabe\*<sup>1</sup>, Hiroyuki Baba\*<sup>1</sup>, Minoru Fukuchi\*<sup>1</sup>, Youichi Kumagai\*<sup>1</sup>, Keiichiro Ishibashi\*<sup>1</sup>, Erito Mochiki\*<sup>1</sup>, Hideki Ishikawa\*<sup>2</sup> and Hideyuki Ishida\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, \*<sup>2</sup>Ishikawa Gastroenterological Medical Clinic)

### Summary

Introduction: Familial adenomatous polyposis (FAP) is characterized by the development of duodenal polyposis (DP), which later develops into colonic adenomatous polyps and, eventually, colorectal cancer. Neuroendocrine tumors (NET) are rare in FAP and reports of pancreas-preserving total duodenectomy (PPTD) to treat NET are limited. Case: A 62-year-old woman was previously diagnosed with FAP and she underwent a total colectomy and ileorectal anastomosis. Surveillance by upper gastrointestinal endoscopy revealed duodenal polyposis and a 35 mm flat, elevated tumor near the ampulla of Vater. She was diagnosed as having Spigelman stage IV DP and she underwent PPTD. Histopathology revealed a 7 mm NET G1 in the ampulla of Vater and multiple adenomas. Discussion: Little is known about duodenal NET G1 in FAP patients who undergo PPTD. Close follow-up is necessary. Key words: Neuroendocrine tumor, Papilla of Vater, Familial adenomatous polyposis

要旨 はじめに: 家族性大腸腺腫症 (FAP) の重要な随伴病変として、十二指腸ポリポーシス (DP) などが知られているが、神経内分泌腫瘍 (NET) の合併はまれである。また、DP に対する脾温存全十二指腸切除術 (PPTD) に関する報告は少ない。症例: 62 歳、女性。経過: FAP に対して 49 歳時に結腸全摘・回腸直腸吻合術を施行。サーベイランス目的の上部消化管内視鏡検査にて十二指腸下行脚を中心にポリープが多発し、傍 Vater 乳頭部に 35 mm 大のやや不整な扁平隆起を認めた。Spigelman 分類 (SC) stage IV DP と診断し、PPTD を行った。病理組織検査にて、Vater 乳頭部に 7×5 mm の NET G1 を認めた。DP に癌化は認めなかった。考察: FAP に随伴する十二指腸乳頭部 NET G1 は極めてまれであり、さらに PPTD を施行した症例の報告はない。今後、厳重な経過観察が必要である。

### はじめに

十二指腸腺腫 (癌) は、家族性大腸腺腫症 (FAP) の大腸切除後の予後に影響を与える重要な随伴病変である<sup>1)</sup>が、神経内分泌腫瘍 (NET) の合併はまれである<sup>2)</sup>。また、十二指腸ポリポーシス (DP) に対する脾温存全十二指腸切除術 (PPTD) に関する報告は世界的にも少ない<sup>3)</sup>。

今回われわれは、Spigelman 分類 (SC) stage IV DP の術前診断にて PPTD を施行し、病理組織検査にて十二指腸 Vater 乳頭部 NET G1 を認めた FAP 症例を経験したので報告する。

### I. 症 例

患者: 62 歳、女性。

経過: FAP に対して 49 歳時に結腸全摘・回腸直腸吻合術を施行。フォローアップ中の上部消化管内視鏡検査にて SC stage IV DP と診断し、手術目的に当科紹介受診となった。

既往歴: 31 歳 胆石症に対する胆嚢摘出術。

家族歴: 父 大腸癌。

入院時現症: 身長 153 cm, 体重 48.6 kg。体温 36.4℃, 血圧 120/85 mmHg, 脈拍 72 回/分。黄疸, 貧血なし。腹部平坦・軟。体表リンパ節その他腫瘍触知せず。血液生化学検査は腫瘍マーカーを含めてすべて基準値内であった。

上部消化管内視鏡検査: 十二指腸下行脚を中心にポリープが 20 個以上散在していた。傍 Vater 乳頭部に 35 mm 大のやや不整な扁平隆起を認め (Fig. 1), 生検にて、異型度 moderate atypia, 組織型 tubulovillous を示す

\*<sup>1</sup> 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

\*<sup>2</sup> 石川消化器内科





Fig. 1 Endoscopic view of the tumor around the Vater's papilla

adenoma を認めた。

胸部造影 CT: 腹腔内および腹壁に腫瘍は認めず、腹水やリンパ節腫大も認めなかった。

MR 胆管膵管撮影 (MRCP): 主膵管、胆管の拡張は認めず。主膵管と副膵管の交通を認めた。

## II. 経 過

手術: 2015年2月, PPTDを行った (Fig. 2)。術後 ISGPF grade A の膵液瘻を認めたが、保存的に軽快した。

切除標本肉眼所見: 十二指腸下行脚を中心にポリープが散在し、特に Vater 乳頭を中心とした 33×18 mm 大の不整な表面隆起型の腫瘍を認めた。また、Vater 乳頭内の中央に陥凹を有する腫瘍を認めた。

病理組織学的所見: 十二指腸ポリープに癌化は認めず、すべて腺腫であった。Vater 乳頭部周囲の腺腫は、術前生検と同様、異型度 moderate atypia, 組織型 tubulo villous を示す adenoma であった。また、Vater 乳頭部は中央にごま塩状の円形核を有し、好酸性豊かな胞体を伴う細胞が索状、リボン状ないしは小結節性に増生する 7×5 mm 大の領域を認めた。免疫染色で、CD56 (+), シナプトフィジン (+), クロモグラニン A (+), Ki-67 LI 1~2% を示す NET G1 であった (Fig. 3)。

術後経過: 術後5か月現在、体重減少、糖尿病発症、脂肪肝発症および再発所見は認めていない。

## III. 考 察

2010年 WHO の神経内分泌腫瘍 (NETs) の分類<sup>1)</sup>において、カルチノイド腫瘍が NET G1 と定義された。十二指腸 NET G1 はまれであり、Modlin らによると 13,715 例の NET G1 のうち十二指腸 NET G1 はわずか 3% であった<sup>5)</sup>。十二指腸乳頭部 NET G1 に対する治療方針に関しては腫瘍径、深達度が重要な因子である。膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン (2015年版) では、十二指腸 NET に対しては、①腫瘍径 1 cm

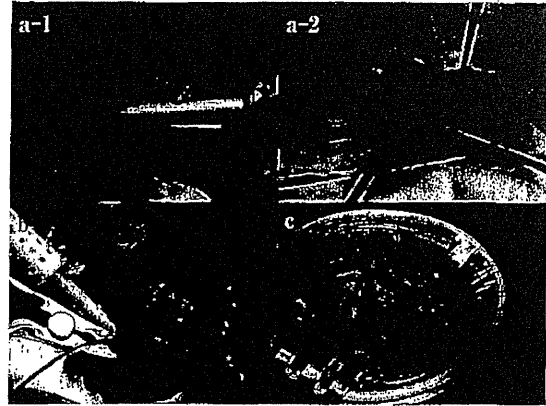


Fig. 2 Pancreas preserving total duodenectomy  
a-1, 2: Separating duodenum from pancreas head by using ultrasonic dissecting scalpel.  
b: Dye-injection from the main pancreatic duct and closely investigated the outflow from the Santorini duct opening.  
c: End to side anastomosis of the main pancreatic duct and common bile duct to the neo-duodenum.

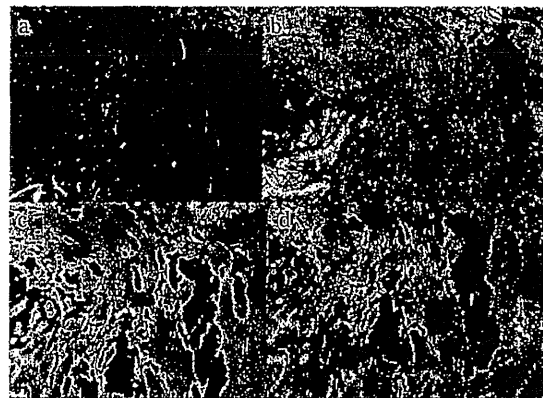


Fig. 3 NET G1 of the Vater's papilla  
a: HE (×40).  
b: CD56 immunostaining (×40): positive.  
c: Synaptophysin (×40): positive.  
d: Chromogranin A (×40): positive.

を超える, ②固有筋層以深の腫瘍浸潤を伴う (疑う), ③リンパ節転移を伴う (疑う), ④内視鏡的切除標本で切除断端陽性所見や脈管浸潤所見を伴う場合には、リンパ節郭清を伴う切除術が推奨されている<sup>6)</sup>。一方、十二指腸乳頭部 NET G1 の内視鏡的乳頭切除例の報告も 2004 年に Cheng らの報告<sup>7)</sup>以来散見される。しかし、組織学的に低悪性度と診断されていた報告例においても、膵頭十二指腸切除術後 9 年後に肝およびリンパ節に転移再発した症例<sup>8)</sup>や、腫瘍径 5 mm で深達度が sm の症例に局所切除後 4 年後に局所再発した症例<sup>9)</sup>も報告されており、完全切除された例においても長期にわたる経過観察が重要と考えられる。

FAP の死因の第 1 位は大腸癌であるが、その頻度は

Table 1. Report of FAP with duodenal NET G1

Author	Year	Case	FAP (age/operation)	Size/depth	Treatment	Metastasis	Prognosis
July, <i>et al</i>	1999	72 yo Female	30 yo/TPC	2 cm/T1	Follow up (endoscopic biopsy)	(—)	30 months No change
Camp, <i>et al</i>	2004	30 yo Male	11 yo/TPC	—/—	PD	Peripancreatic lymph node	24 months No recurrence
Our case	2015	62 yo Female	49 yo/IRA	7 mm/T1	PPTD	(—)	5 months No recurrence

TPC: total proctocolectomy, IRA: ileorectal anastomosis, PD: pancreatoduodenectomy  
PPTD: pancreas preserving total duodenectomy, yo: years old

FAPの早期診断がなされるにつれて減少する傾向にあり、主な大腸外随伴病変のうち、十二指腸癌は大腸癌以外のFAPの主要な死因である<sup>10)</sup>。十二指腸腺腫はFAP患者の30~90%に認められ<sup>11-13)</sup>、腺腫有病率は40歳を過ぎると高くなり、最終的には90%に達する<sup>12,13)</sup>。SC stage IVでは7~36%に癌化が認められる<sup>14,15)</sup>ため、臍頭十二指腸切除術(幽門輪温存を含め)あるいはPPTDを考慮するとされている。

FAPに合併した十二指腸NET G1は、Campら<sup>2)</sup>やJulyら<sup>16)</sup>の報告など極めて限られており(Table 1)、これが偶然なのか、APC遺伝子のtwo hitによるものかは検討の余地がある。いずれにしても、FAPの十二指腸サーベイランスのなかで、NETの併存の可能性があることを認識する必要がある。SC stage IVは、術後病理組織検査で癌が発見された場合も粘膜内癌であることから、われわれはPPTD<sup>3)</sup>を施行している。今回は十二指腸乳頭部の1 cm以下のNET G1に対して、結果的にPPTDを施行した。FAPに随伴する十二指腸乳頭部NET G1は極めてまれであり、さらにPPTDを施行した症例の報告はわれわれが検索した限りでは認められなかった。今後、CT検査などを含めた長期にわたる厳重な経過観察が必要である。

## 結 語

家族性大腸腺腫症に随伴する十二指腸神経内分泌腫瘍の1例を経験した。

## 文 献

- 1) Rustgi AK: Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 331(25):1694-1702, 1994.
- 2) Camp ER, Hochwald SN and Liu C: FAP with concurrent duodenal adenomatous polyposis and carcinoid tumor. *J Surg Oncol* 87(4):187-190, 2004.
- 3) Stauffer JA, Adkisson CD, Riegert-Johnson DL, *et al*: Pancreas-sparing total duodenectomy for ampullary du-

- odenal neoplasms. *World J Surg* 36(10):2461-2472, 2012.
- 4) Rindi G, Arnold R, Bosman FT, *et al*: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (eds by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, *et al*), 4th Ed, IARC Press, Lyon, 2010, pp13-14.
- 5) Modlin IM, Lye KD and Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97(4):934-959, 2003.
- 6) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS)/編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 2015年, 第1版, 金原出版, 東京, 2015.
- 7) Cheng CL, Sherman S, Fogel EL, *et al*: Endoscopic snare papillectomy for tumors of the duodenal papillae. *Gastrointest Endosc* 60(5):757-764, 2004.
- 8) 竹林隆介, 磯崎博司, 竹田正範・他: 術後9年5か月で肝・リンパ節転移をきたした十二指腸カルチノイドの一例. *日臨外会誌* 65:743, 2004.
- 9) 久米川浩, 田中裕穂, 徳原宏太・他: 微小な十二指腸カルチノイドの術後再発例の1切除経験. *日臨外会誌* 61(2):395-399, 2000.
- 10) 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(4):308-316, 2004.
- 11) Iida M, Yao T, Itoh H, *et al*: Natural history of duodenal lesions in Japanese patients with familial adenomatous coli (Gardner's syndrome). *Gastroenterology* 96(5 Pt 1):1301-1306, 1989.
- 12) Moozar KL, Madlensky L, Berk T, *et al*: Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 6(6):831-837, 2002.
- 13) Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, *et al*: Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 54(7):1034-1043, 2005.
- 14) Bülow SI, Björk J, Christensen IJ, *et al*: Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 53(3):381-386, 2004.
- 15) 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(5):636-641, 2002.
- 16) July LV, Northcott KA, Yoshida EM, *et al*: Coexisting carcinoid tumors in familial adenomatous polyposis-associated upper intestinal adenomas. *Am J Gastroenterol* 94(4):1091-1094, 1999.

本論文の要旨は第37回日本癌局所療法研究会において発表された。

## 小切開下に腓温存全十二指腸切除術を施行した FAP の 1 例

渡辺雄一郎\*<sup>1</sup> 馬場 裕之\*<sup>1</sup> 傍 島 潤\*<sup>1</sup> 福地 稔\*<sup>1</sup> 熊谷 洋一\*<sup>1</sup>  
石橋敬一郎\*<sup>1</sup> 持木 彰人\*<sup>1</sup> 石川 秀樹\*<sup>2</sup> 石田 秀行\*<sup>1</sup>

[*Jpn J Cancer Chemother* 42(12):1761-1763, November, 2015]

Minilaparotomy in Pancreas-Preserving Total Duodenectomy for Familial Adenomatous Polyposis Associated with Spigelman Stage IV Duodenal Polyposis: Yuichiro Watanabe\*<sup>1</sup>, Hiroyuki Baba\*<sup>1</sup>, Jun Sobajima\*<sup>1</sup>, Minoru Fukuchi\*<sup>1</sup>, Youichi Kumagai\*<sup>1</sup>, Keiichiro Ishibashi\*<sup>1</sup>, Erito Mochiki\*<sup>1</sup>, Hideki Ishikawa\*<sup>2</sup> and Hideyuki Ishida\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Dept. of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, \*<sup>2</sup>Ishikawa Gastroenterological Medical Clinic)

## Summary

Introduction: Reports on pancreas-preserving total duodenectomy (PPTD) for duodenal polyposis (DP) in familial adenomatous polyposis (FAP) patients are rare. We herein report a case of PPTD performed by minilaparotomy for DP in an FAP patient. Case: A 27-year-old female FAP patient was diagnosed with Spigelman classification (SC) stage IV DP on gastro-duodenoscopy. She underwent PPTD through a 7 cm upper abdominal incision. All polyps were confirmed as adenomas histopathologically. After 6 months of follow-up, complications related to total duodenectomy, such as weight loss, diabetes mellitus, and fatty liver have not been observed. Discussion: SC stage IV refers to non-advanced cancers, and PPTD is basically prophylactic surgery. Therefore, pancreatoduodenectomy seems too aggressive for SC stage IV patients. PPTD by minilaparotomy is suitable for young female patients for its curability, esthetic outcome, and safety. Key words: Minilaparotomy, Pancreas-preserving total duodenectomy, Familial adenomatous polyposis

要旨 はじめに: 家族性大腸腺腫症 (FAP) に随伴する十二指腸ポリポシス (DP) に対する腓温存全十二指腸切除術 (PPTD) に関する報告は世界的にも少ない。われわれは、小切開下に PPTD を施行したので報告する。症例: 27 歳, 女性。経過: FAP のフォローアップ中, 上部消化管内視鏡検査にて Spigelman 分類 (SC) stage IV DP と診断し, 2014 年 11 月, 上腹部正中 7 cm の小切開をおき PPTD を行った。病理組織診断はすべての病変が adenoma であった。術後 6 か月で体重減少はなく, 糖尿病や脂肪肝の発生を認めていない。考察: SC stage IV は, 進行癌を前提としない予防的切除の意味合いが強いことから, 手術治療として腓頭十二指腸切除術は過大侵襲が否めない。若年女性の FAP に対する小切開下の PPTD は, 低侵襲性, 安全性かつ整容性の面においても推奨されるものと考えられた。

## はじめに

家族性大腸腺腫症 (FAP) に随伴する十二指腸ポリポシス (DP) の有病率は最終的には 90% に達するとされ, 十二指腸癌は大腸癌に次ぐ FAP の主要な死因である<sup>1)</sup>。FAP に随伴する DP を評価する臨床分類として Spigelman 分類 (SC) が提唱され用いられているが, 術式を含めた治療法にコンセンサスが得られていないのが現状である。また, SC stage IV に対する腓温存全十二指腸切除術 (PPTD) に関する報告は世界的にも少ない<sup>2)</sup>。さらに, 腹腔鏡下の PPTD に関する報告は極めて少ない<sup>2,3)</sup>。今回われわれは, 小切開下に PPTD を施行したので報告する。

## I. 症 例

患者: 27 歳, 女性。

現病歴: FAP のフォローアップ中, 上部消化管内視鏡検査 (GS) にて十二指腸に増大傾向を示す多発腺腫を認めた。生検結果を含めて, SC stage IV DP と診断し, 手術目的に当科入院した。

既往歴: 17 歳時に FAP と診断され, 以降, 大腸ポリポシスに対して定期的に下部消化管内視鏡検査および内視鏡的ポリプ摘除を行ってきた<sup>4)</sup>。

家族歴: 特記すべきことなし (FAP 家族歴なし)。

入院時現症: 身長 163 cm, 体重 57.2 kg, BMI 21.5。黄疸, 貧血なし。腹部平坦・軟。体表リンパ節, その他

\*<sup>1</sup> 埼玉医科大学総合医療センター・消化管・一般外科

\*<sup>2</sup> 石川消化器内科

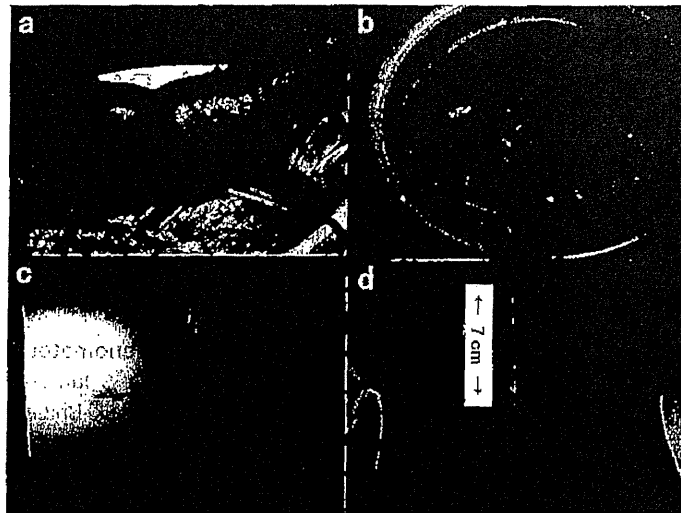


Fig. 1 Minilaparotomic pancreas-preserving total duodenectomy  
 a: Separating duodenum from pancreas head.  
 b: End to side anastomosis of the main pancreatic duct and common bile duct to the neo-duodenum.  
 c: The scar at the end of the operation.  
 d: The scar at 6 months after the operation.

腫瘍触知せず。腫瘍マーカーを含めて血液生化学検査に特記すべき異常値は認めなかった。

GS: 胃穹窿部および胃体部に胃底腺ポリープを認め、胃前庭部に 5 mm のポリープを認めた。十二指腸 second portion を中心にポリープが 20 個以上散在していた。最大のもは 15 mm で増大傾向を示し、生検にて異型度 moderate atypia, 組織型 tubulovillous を示す adenoma を認めた。

胸腹部造影 CT: 腹腔内および腹壁に腫瘍は認めず、腹水やリンパ節腫大も認めなかった。

MR 胆管膵管撮影 (MRCP): 主膵管の拡張は認めず、主膵管と副膵管の交通を認めた。

## II. 経 過

手術: 2014 年 11 月, 小切開下に PPTD を行った (Fig. 1)。体位は仰臥位で、膵頭部を中心とした 7 cm の上腹部切開にて開腹。創縁保護と開創目的に wound retractor を装着した。Treitz 靭帯から 10 cm の 15 mm ポリープを含めて切除するために Treitz 靭帯から第一空腸動脈領域を切離した。続けて幽門側胃切除を行い、胃幽門側、十二指腸および上部空腸が十二指腸下降脚と膵頭部のみでつながっている状態とした。超音波凝固切開装置などを用いて、十二指腸と膵頭部の間を丁寧に剝離し、副膵管と主膵管総胆管伴走部の索状物を明らかにし、それぞれを切離した。主膵管から色素注入を行い、副膵管切離断端からの色素流出を確認し、副膵管を結紮した。主膵管と胆管を形成し一孔にした上で、挙上空腸と端側

吻合した。空腸吻合部後面および肝下面にドレーンを留置した。正中創部皮膚は埋没縫合にて閉創した。手術時間は 425 分で、術中出血量は術中腹水などを含めて 480 mL であった。

病理組織学的所見: 十二指腸ポリープのすべての病変が adenoma であったが、一部に高度異型の adenoma が混在していた。胃前庭部に術前認めた 5 mm のポリープは、低異型度の tubular adenoma であった。空腸の 15 mm 大の有茎性ポリープは、高度異型の tubular adenoma であった。

遺伝学的検査: APC 遺伝子に既知の病的変異 (c4308 dup T) が認められた。

術後経過: 術後, International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) definition grade A の軽度膵液瘻と手術創感染を認めたが、保存的に軽快した。術後 7 か月現在, 術前と比較して体重減少は認めず、糖尿病や脂肪肝の発生を認めていない。

## III. 考 察

SC stage IV DP は、術後病理組織検査で癌が発見される場合でも通常粘膜内癌と考えられることから、基本的にはリンパ節郭清は必要としない。臓器温存という点において、十二指腸低悪性度病変に対する PPTD は、膵頭十二指腸切除術に比べて低侵襲といえる。われわれは、癌化する腺腫の発生母地である十二指腸粘膜を完全に切除する目的で PPTD に幽門側胃切除を併施している。また、再建法については、FAP という疾患の特性上、術