

## Gardner 症候群に関する研究

研究分担者：石田秀行 埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

### C. 研究結果

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

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 英文論文

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

和文論文(著書なし)

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

稔,熊谷 洋一,石橋 敬一郎,持木 彫人,  
石川 秀樹,石田 秀行.

小切開下に腓温存全十二指腸切除術を  
施行した FAP の 1 例.

癌と化学療法 42(12): 1761-1763, 2015

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

家族性大腸腺腫症に発生した子宮内膜癌、  
卵巣癌、十二指腸癌の 1 例.

癌と化学療法 42(12): 1715-1717, 2015

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし