

腺腫性ポリポージス

研究分担者： 田中信治 広島大学病院内視鏡診療科 教授

研究要旨

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 調査結果

1)国内及び海外におけるガイドライン。

国内：大腸癌研究会編『遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年版』。

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

2)原因遺伝子 ²⁻⁵

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

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

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

3)頻度 ^{6,7}

FAPの発生割合:

国内

・100,000人に対して5.74人

・17,400出生に対して1人

海外

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

4) 診断基準

国内: FAP の診断は臨床的または遺伝子診断により行われる。

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

(1) 大腸にほぼ 100 個以上の腺腫を有する。家族歴の有無は問わない。

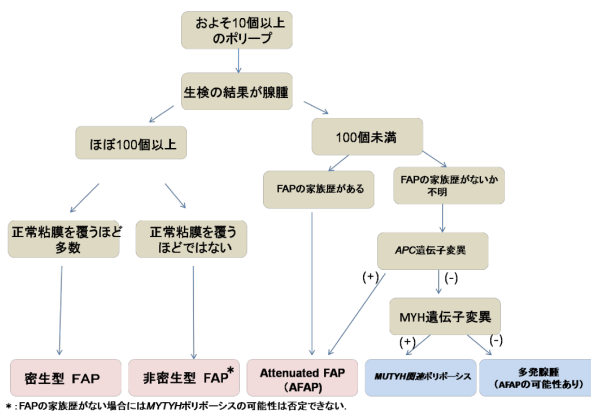
(2) 100 個に達しない多発性腺腫が存在するが FAP の家族歴を有する(大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

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

Attenuated FAP

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

図 2 FAP 診断のフローチャート

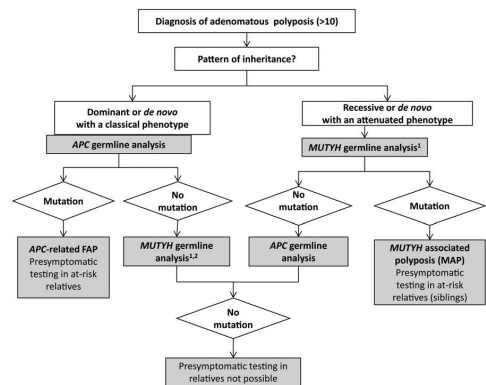


*: FAPの家族歴がない場合にはMUTYHポリポーシスの可能性は否定できない。

大腸癌研究会編 『遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 年版』

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

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



¹ Germline testing of MUTYH can be initiated by the screening for the most common mutations (G396D, Y179C) in Caucasian populations, followed by analysis of the entire gene in heterozygotes. If common mutations are not present consider sequencing the entire gene in cases with high suspicion. ² A dominant pattern may be seen between a biallelic mutation carrier and a heterozygous mutation carrier (19%-26% of the general population).

Figure 2. Algorithm for genetic diagnosis in Polyposis syndromes.

5) 重症度分類

国内:

・密生型 FAP

腺腫が正常粘膜を覆う程発生

・非密生型 FAP

腺腫数が 100 個以上

・attenuated FAP

腺腫数が 10 個以上 100 個未満

海外:

・密生型 FAP: > 2000

・非密生型 FAP: 100~2000

・attenuated FAP: 10~99

6) 治療法^{9, 10}

国内:

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

主な術式として、

(1) 大腸全摘・回腸人工肛門造設術

(2) 大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術

標準術式

(3) 結腸全摘・回腸直腸吻合術

一般的に 20 歳代で手術を受けることが推奨される。

7) 予防法

国内¹⁰⁻¹²:

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

22.4% (5.1-39.6%, $P=0.012$), サイズで

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

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

海外¹:

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

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

detected after surgery.

8) その他¹³

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

D. 考察

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

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

E. 結論

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

文献

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

G . 研究発表(関連する業績を含む)

1. 論文発表

1. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Sanomura Y, Hirakawa T, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Chayama K. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying

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

- S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-39
11. Horimatsu T, Sano Y, Tanaka S, Kawamura T, Saito S, Iwatate M, Oka S, Uno K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M, Tajiri H. Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: a prospective multicenter randomized trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30: 947-54
 12. Urabe Y, Tanaka S, Saito Y, Igarashi M, Watanabe T, Sugihara K. Impact of revisions of the JSCCR guidelines on the treatment of T1 colorectal carcinomas in Japan. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 291-301.
 13. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. (JGES Guidelines) Colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines. *Dig Endosc.* 2015; 27: 417-34
 14. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Watanabe T, Sugai T, Sugihara KI, Tsuruta O, Hirata I, Hiwatashi N, Saito H, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol.* 2015; 50: 252-260
 15. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection as total excisional biopsy for clinical t1 colorectal carcinoma. *Digestion* 2015; 91: 64-9
 16. Tanaka S, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Towards safer and appropriate application of endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma as total excisional biopsy: Future perspective. *Dig Endosc.* 2015; 27: 216-22
 17. Yuge R, Kitadai Y, Shinagawa K, Onoyama M, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. mTOR and PDGF Pathway Blockade Inhibits Liver Metastasis of Colorectal Cancer by Modulating the Tumor Microenvironment. *Am J Pathol.* 2015; 185: 399-408
 18. Uraoka T, Tanaka S, Oka S, Matsuda T, Saito Y, Moriyama T, Higashi R,

- Matsumoto T. Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study. *Endoscopy*. 2015; 47: 444-8
19. Wada Y, Kudo SE, Tanaka S, Saito Y, Iishii H, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Kashida H, Ishikawa H, Sugihara K. Predictive factors for complications in endoscopic resection of large colorectal lesions: a multicenter prospective study. *Surg Endosc* 2015; 29: 1216-22
 20. Yamamoto H, Yano T, Ohmiya N, Tanaka S, Tanaka S, Endo Y, Matsuda T, Matsui T, Iida M, Sugano K. Double-balloon enteroscopy is safe and effective for the diagnosis and treatment of small-bowel disorders: A prospective multicenter study performed by expert and non-expert endoscopists in Japan. *Dig Endosc*. 2015; 27: 331-7
2. 学会発表
1. Tanaka S: Update on colorectal ESD from a Japanese perspective. The 8th Shanghai International Endoscopy Symposium (SIES 2015) 2015.4.11, Shanghai 教育講演
 2. Tanaka S: LUCERA ELITE SYSTEM (290 series) New era in colonoscopy. The 8th Shanghai International Endoscopy Symposium (SIES 2015) 2015.4.11, Shanghai
 3. Tanaka S: Colorectal ESD in Japan. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 4. Tanaka S: Knack and technique of colonoscopy. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 5. Tanaka S: Management of T1 colorectal carcinoma. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 6. Tanaka S: Topics in NICE classification. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 7. Shinagawa K, Kitadai Y, Yuge R, Onoyama M, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Treatment with regorafenib inhibits the tumor-promoting effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an orthotopic nude mice model of colon cancer. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015 2015.4.18-22, Philadelphia
 8. Yuge R, Kitadai Y, Onoyama M, Tanaka Y, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1(DDR1) reduces colon cancer cell migration and invasion. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015 2015.4.18-22, Philadelphia
 9. Asayama N, Tanaka S, Oka S, Kunihiro M, Hiraga Y, Nagata S, Furudoi A, Okanobu H, Onogawa S, Kuwai T, Tamura T, Mukai S, Goto E, Kanao H, Kuwabara T, Shimamoto F, Chayama K: Clinical validity of the curative criteria after endoscopic resection for predunculated-type T1 colorectal carcinoma: A multicenter retrospective cohort study. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015.5.16-19, Washington
 10. Nishiyama S, Tanaka S, Oka S, Ninomiya Y, Sagami S, Ueno Y, Arihiro K, Chayama K: Clinical usefulness of narrow band imaging magnification for ulcerative colitis associated cancer/dysplasia.

- American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015.5.16-19, Washington
11. Tamaru Y, Tanaka S, Oka S, Hiraga Y, Kunihiro M, Nagata S, Furudoi A, Ninomiya Y, Asayama N, Shigita K, Nishiyama S, Hayashi N, Chayama K: A multicenter cohort study of endoscopic submucosal dissection for anorectal tumor close to the dentate line. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015.5.16-19, Washington
 12. Yuge R, Kitadai Y, Takigawa H, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1 (DDR1) reduces colon cancer cell migration. GI research academy 2015.6.12, Tokyo
 13. Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Chayama K: Management of technically difficult endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. International Digestive Endoscopy Network (IDEN) 2015 2015.9.12-13, Seoul
 14. Yuge R, Kitadai Y, Takigawa H, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1(DDR1) reduces colon cancer cell migration. 第73回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10, 名古屋市
 15. Takigawa H, Kitadai Y, Yuge R, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Treatment with regorafenib inhibits both tumor cells and stromal cells in orthotopic nude mice models of colon cancer. 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10, 名古屋市
 16. Shigita K, Tanaka S, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Chayama K, Arihiro K, Nagata S: Clinical significance of subclassification for colorectal laterally spreading tumor(LST) granular type. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 17. Ninomiya Y, Tanaka S, Oka S, Hirano D, Sumimoto K, Tamaru Y, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Chayama K: Clinical usefulness of dual red imaging during colorectal endoscopic submucosal dissection. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 18. Oka S, Tanaka S, Igawa A, Kunihiro S, Nakano M, Chayama K: Evaluation for the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of laterally spreading tumor. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 19. Kakugawa Y, Oka S, Saito S, Nouda S, Watanabe K, Ohmiya N, Aihara H, Matsumoto M, Noda I, Aoyama T, Kuramoto T, Hiiguchi K, Goto H, Arakawa T, Tanaka S, Saito Y, Tajiri H: Per polyp sensitivity of colon capsule endoscopy according to pathological diagnosis. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 20. Tari A, Kitadai Y, Asaoku H, Shinagawa K, Fujimori S, Tanaka S, Koga T, Yoshino T, Chayama K: Treatment of intestinal follicular lymphoma: Prospective study of comparison between watch and wait and rituximab-containing chemotherapy. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 21. Sumimoto K, Tanaka S, Oka S, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Shigita K, Asayama N, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K: Clinical usefulness of Japan NBI Expert Team magnifying (JNET) classification for colorectal lesions. Advanced Diagnosis Endoscopy Course (ADEC) in Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2015 2015.12.3-6, Taipei

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。