原著

当科における家族性大腸腺腫症手術症例の検討

広島大学大学院先進医療開発科学講座外科学

石 崎 康 代 池 田 聡 岡 島 正 純
浅 原 利 正

Clinical Analysis of 31 Cases Operated for Familial Adenomatous Polyposis

Yasuyo ISHIZAKI, Satoshi IKEDA, Masazumi OKAJIMA
and Toshimasa ASAHARA

*Department of Surgery, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate
School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

過去33年間に31例の家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) 手術症例を経験し、これらについて臨床的検討を行った。FAP症例31例 (男性18例, 女性13例) の初回手術時の年齢は14歳から66歳 (中央値32歳) であった。術式は結腸全摘+回腸直腸吻合術が19例と最多であり, 1996年以降, 従来の開腹手術に加え腹腔鏡下でも手術を行っている。術前に大腸癌を認めなかったものの, 後年残存直腸に癌が発生したために直腸切断術を行った症例が3例存在した。また, 大腸外病変として胃癌, 十二指腸癌の発生をそれぞれ1例, 2例で認めた。

FAPでは手術時期, 術式の選択も重要な事項であるが, 手術はあくまでも治療の一部であり, その患者の生涯, 世代を通じたフォローアップや治療計画を念頭におく必要があると考えられる。

索引用語 : 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis), 大腸癌 (colon cancer)

はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : 以下FAP) は一般にAPC遺伝子 (5q21) の変異を原因として, 大腸に腺腫を多発することを主な症候とし, 高率に大腸癌の発生を認める優性遺伝性疾患である。われわれは過去33年間に31例のFAP手術症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

対象および方法

1972年から2004年までの33年間に当科で手術を行ったFAP症例31例 (男性18例, 女性13例) についてretrospectiveに検討を行った。初回手術時の

年齢は14歳から66歳で中央値は32歳であった。これらの症例は全例が大腸に多数の腺腫性ポリープを認め臨床的にFAPと診断された症例であり, APC遺伝子異常の検索は行われていない。

結 果

1. 家族歴 : 31例中27例で, FAPあるいは大腸癌の家族歴を認めた。同一家系内において当科で2人以上に対して手術を行ったのは5家系 (家系A-E) であった。そのうち2家系 (家系A, B) においては3世代にわたり手術を行った (**Table 1, Fig. 1**)。FAPおよび大腸腫瘍の家族歴が認められなかった症例が3例あり50歳代が1例, 60歳代が2例と比較的高齢の症例であった。

Fig. 1 Pedigree of Family A

2. 術式：術式は結腸全摘+回腸直腸吻合術 (total colectomy+ileorectal anastomosis: TC+IRA) が19例と最多で、大腸全摘+回腸瘻造設術 (total procto-colectomy+ileostomy: TPC+ileostomy) が5例、大腸全摘+回腸肛門吻合 (restorative procto-colectomy+ileoanal anastomosis: RPC+IAA) が4例、大腸全摘+回腸肛門管吻合 (restorative procto-colectomy+ileoanalcanal anastomosis+RPC+IACA) が2例、腹会陰式直腸切断術が1例であった。腹会陰式直腸切断術を行った症例は、術前は大腸全摘予定であったが、術中に直腸癌の仙骨への浸潤を認め、非根治手術となったためS状結腸にてストーマ造設を行った。FAPに対する手術において、当科では1996年にHALS (hand-assisted laparoscopic surgery) を導入し、近年では腹腔鏡下 (Laparoscopic colectomy) で手術を行っている (Table 1)。

3. 初回手術時の大腸癌の合併：初回手術時に大腸癌の合併を認めたのは19例であった。壁深達度では多発したポリープの粘膜の一部に癌化が認められた群と、進行癌を合併した群と2群に大別

できた (Table 2)。深達度がss (al) 以深の進行癌の占居部位では直腸やS状結腸が多かった。また、下行結腸から口側に進行癌を認めた症例、2カ所以上に進行癌を認めた症例 (症例12, 14, 28) はいずれも家族歴においてFAPおよび大腸腫瘍を認めなかった症例であった (Table 1, 3)。初回手術時に大腸癌の合併を認めなかった12例中残存直腸のポリープの癌化のため後年に直腸切断術と回腸瘻造設術を行った症例が3例あった (症例1, 5, 11)。初回手術からの期間はそれぞれ、12年、18年、8年であった。各症例の詳細を以下に示す。

症例1：初回手術 (1972年) 後、数年は残存直腸のフォローアップを受けていたがその後は定期的に検査を受けることはなかった。術後11年目に下痢が増悪し検査を行ったところポリープの数の増加を認め手術を勧められた。しかし本人の都合で約1年間放置し、その後、体重減少が生じたため再度病院を受診した際に直腸ポリープの一部に癌化が認められ初回手術から12年目に直腸切断術を行った。病理組織学的には中分化腺癌, al, n1 (+), P0, H0, M(-), stageIIlaであった。残存直腸の長さは約15cmであった。術後3カ月間は外

Table 1 31 Cases operated for FAP

Case No.	Age/Gender	Year	Operative procedures	Family
1	31 M	1972	TC + IRA	
2	52 M	1973	TC + IRA	A
3	27 M	1974	TPC + ileostomy	B
4	51 F	1974	abdominoperitoneal resection	B
5	34 F	1977	TC + IRA	C
6	45 F	1977	TC + IRA	C
7	55 F	1981	TC + IRA	C
8	23 F	1981	RPC + IACA	D
9	32 M	1982	TPC + ileostomy	A
10	53 M	1982	RPC + IACA	D
11	28 M	1982	TC + IRA	A
12	64 F	1983	TPC + ileostomy	no family history of FAP/colorectal cancer
13	34 M	1983	TC + IRA	
14	55 M	1984	TPC + ileostomy + distal gastrectomy	no family history of FAP/colorectal cancer
15	37 F	1984	TC + IRA	
16	34 M	1984	TPC + ileostomy	
17	22 M	1985	RPC + IAA	
18	48 F	1987	TC + IRA	
19	34 M	1993	TC + IRA	
20	42 F	1995	TC + IRA	Family history is unknown.
21	32 M	1996	TC + IRA (Laparoscopic/Hand assisted)	
22	29 M	1997	TC + IRA	
23	27 M	1997	RPC + IAA	
24	30 M	1998	TC + IRA (Laparoscopic)	E
25	27 F	1998	TC + IRA (Laparoscopic/Hand assisted)	E
26	16 F	1999	TC + IRA (Laparoscopic)	B
27	18 F	1999	TC + IRA (Laparoscopic)	
28	66 M	1999	TC + IRA	no family history of FAP/colorectal cancer
29	19 M	2000	TC + IRA (Laparoscopic)	A
30	14 F	2000	RPC + IAA	A
31	18 M	2001	RPC + IAA (Laparoscopic)	A

TC + IRA ; total colectomy + ileorectal anastomosis, TPC + ileostomy ; total procto-colectomy + ileostomy

RPC + IACA ; restorative procto-colectomy + ileoanalkanal anastomosis

RPC + IAA ; restorative procto-colectomy + ileoanal anastomosis

Table 2 Depth of tumor invasion

depth of invasion	
m	8
sm	1
mp	0
ss, a1	7
se, a2	2
si, ai	1
total	19

Table 3 Distribution of advanced tumors

caseNo.	tumor distribution	depth of invasion
4	Rb	ai
7	unknown	si
8	S	ss
9	Ra	a1
12	A, T, Rb	ss, ss, ss
14	S, Rb	ss, a1
16	Ra	a1
18	S	ss
28	D	ss

来でフォローアップを受けていたが、その後外来受診なく以降の経過は不明である。

症例5：1977年の結腸全摘後、定期的に検査を受けていたが、18年目の内視鏡検査で直腸癌を指摘され手術を行った。病理組織学的には高分化腺癌、mp, n1(+), P0, H0, M(-), stageIIaであった。残存直腸の長さは約18cmであった。直腸切断術後4年目に局所再発を認め、5年目に原

癌死した。

症例11：初回手術（1982年）の翌年に転勤のため県外に転居し、その後医療機関を受診せず放置していた。術後8年目に下痢と肛門からのポリープの脱出のため病院を受診したところ直腸癌を指摘され手術を行った。病理組織学的には高分化腺

Table 4 Extra colonic lesions

stomach (n=30)	polyps	17 (polyposis/ 11cases)
	gastric cancer	1
duodenum (n=30)	polyps	14
	duodenal cancer	2
dento-osseous changes (n=15)		9
others	desmoid tumor	2 (intra-abdominal)
	ureter cancer	1
	uterus cancer	1
	ovarian tumor	3 (including ovarian cyst)
	Hirschsprung disease	1

癌, a2, n(-), P0, H0, M(-), stage IIであった。残存直腸の長さは約15cmであった。直腸切断術後4年目に局所再発を認め、6年目に原癌死した。

4. 大腸外病変：上部消化管の検索が行われた30例中、胃内にポリープが認められたのは17例(56.7%)で、うち11例は多発例(ポリポーシス)であった。これらのポリープはほとんどが胃底腺ポリープ(fundic gland polyp)であり、1例で胃底腺ポリープと同時にtubular adenomaを認めた。また1例で胃癌の合併を認め、大腸全摘時に幽門側胃切除術を同時に行った。十二指腸において30例中、明らかなポリープ様病変を認めたのは14例(46.7%)で、直径2mmから3mm程度の比較的小さな病変がほとんどであった。生検が行われた7例のうち1例はhyperplasia、6例はtubular adenomaであった。十二指腸にadenomaを認めた症例のうち2例で十二指腸癌を認め、1例は大腸手術後4年目に開腹下にて経十二指腸的に乳頭切除術を行い、もう1例は大腸手術の1カ月後に内視鏡的切除を行った。骨・軟部組織病変では頭蓋骨、下顎骨のX線検査が行われた15例中、9例に骨腫、骨腫様病変、埋伏歯などの病変を認めた。その他の疾患として、2例で術後に腹腔内にデスマイド腫瘍の発生を認めた。また1例に尿管癌の発生を認めた。大腸手術までの既往歴として子宮癌が1例、卵巣腫瘍が3例、Hirschsprung病が1例あった(Table 4)。

考 察

1991年APC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子はFAPの原因遺伝子としてヒト第5染色体長腕(5q 21)からクローニングされた¹⁾²⁾。また、近年ではAPCはその遺伝子の変異部位により、異なる臨床症状を呈することが明らかになってきており、Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP)は以前、散発型ポリポーシスと呼ばれていたが、現在APC遺伝子のC端、あるいはN端に偏在して遺伝子異常を持つFAPの亜型として知られている。FAPほどたくさんのポリープを認めない(一般に100個以下)、右側結腸を中心に腺腫や大腸癌が生じやすいなどの臨床的特徴をもち、発症は典型的なFAPと比較して高年齢で予後も良好であるとされている³⁾⁴⁾。また、近年AFAPと考えられていた症例の中に酸化DNA修復遺伝子であるMYH遺伝子の異常による常染色体劣性遺伝性の腺腫症が存在することも報告されている⁵⁾。FAPでは遺伝歴をもたない孤発例が約30%存在するといわれているが、今回の検討でもこのような孤発例が3例存在した。これらの症例に関しては他と比較していずれも高年齢で発症し、ポリープの数が少なく下行結腸から口側に進行癌を複数認めるなどのAFAP様の特徴も有している。これらの症例に対しては今後APC遺伝子異常の解析を行う予定である。術式に関して近年われわれは患者の状態、特に直腸のポリープの状態に応じて結腸全摘+回腸直腸吻合術(TC+IRA)

あるいは大腸全摘+回腸肛門吻合(RPC+IAA)を主に行っている。温存する部位の直腸にポリープがほとんどなく、術後も定期的に直腸のフォローアップが可能な症例に対してはTC+IRAを選択し、密生型ポリポーシスや非密生型でも術前に直腸にポリープが存在する症例は原則RPC+IAAを選択している。IRAでは、手術手技が容易で、術後の排便機能が他の術式と比較して良好であるが、残存直腸のフォローアップが不可欠となる。Iwamaら⁶⁾はIRA後の直腸癌発生の累積危険率は5年後で4%, 10年後で12.8%, 15年後で24.2%と報告している。また、IRA後の直腸癌の危険因子として術後期間、年齢の他に、残存直腸の長さ、ポリープの密度を挙げており、残存直腸の長さが7cm以上の場合や密生型ポリポーシスの場合は直腸癌のリスクが高くなると述べている⁶⁾。われわれの症例では3例で残存直腸に癌の発生を認めた。それぞれ初回の手術が1972年、1977年、1982年の当科でFAPに対して手術を行い始めた比較的早期の症例であり、密生型ではなかったものの残存直腸の長さは7cm以上で、そのうち2例は術後に仕事などの都合で十分フォローアップを受けていなかった症例である。1996年以降、当科では大腸切除に対して腹腔鏡手術を導入している。FAPに対する腹腔鏡下大腸全摘術はやや手術時間が長くなるものの、侵襲が小さく手技的に血管処理も比較的容易であり、よい適応であると思われる。また、FAPでは手術後にデスマイドの発生のリスクや他臓器の合併疾患での手術の可能性があり、腹腔鏡下手術は腹腔内の機械的刺激が少ないという利点もあるため今後も積極的に行っていきたいと考えている。

合併病変としての胃、十二指腸病変は頻度が高く、一般に胃病変は約7割、十二指腸病変は約9割の症例で認められるという。胃病変では組織学的には胃底腺ポリポーシスや腺腫が多く、これらのポリープから胃癌が発生するという知見は現在得られておらず、欧米においては胃癌の発生率は一般と差がないといわれている。しかし、本邦のFAPでは胃癌の発生率は欧米における発生率よりかなり高いため注意を要する。また、十二指腸癌(乳頭部癌を含む)の死亡率一般人口に比較し

た相対危険率は250倍であり、大腸癌の210倍を上回るとの報告もあり、この部位は大腸について治療を要する部位である^{7,8)}。これらの部位は早期に発見することにより、内視鏡的治療が可能なことがあり、定期的なフォローアップが大きな意義を持つ部位であると考えられる。典型的なFAPでは、比較的若年で発症するため手術を受けた後も社会的に活発に活動する時期に当たることが多い。しかし、大腸外病変などのリスクもあり生涯にわたっての継続したフォローアップが最も重要であり、家族性疾患であることも含めて本人、その家族への十分な配慮を要する。

ま と め

われわれは過去33年間に31例のFAP手術症例を経験した。

FAPでは手術時期や術式の選択も重要な事項であるが、手術はあくまでも治療の一部であり、その患者の生涯、世代を通じたフォローアップや治療計画を念頭におく必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253: 661-665, 1991
- 2) Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al: Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 253: 665-669, 1991
- 3) 柏木 宏, 富樫一智, 紫藤和久他: Attenuated familial adenomatous polyposis. *胃と腸* 35: 367-372, 2000
- 4) Soravia C, Berk T, Madlensky L, et al: Genotype-phenotype correlations in attenuated familial adenomatosis polyposis coli. *Am J Hum Genet* 62: 1290-1301, 1998
- 5) Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al: Inherited variations of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 30: 227-232, 2002
- 6) Iwama T, Mishima Y: Factors affecting the risk of rectal cancer following rectum-preserving surgery in patients with familial

- adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 37 : 1024-1026, 1994
- 7) Offerhaus GJA, Giardiello FM, Krush AJ, et al : The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatosis polyposis. Gastroenterology 102 : 1980-1982, 1992
- 8) Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J : The impact of familial adenomatosis polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Ann Surg 217 : 101-108, 1993
-