

## 家族性大腸腺腫症の臨床研究：現況と課題

飯田, 三雄  
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学分野

<https://doi.org/10.15017/16840>

---

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (12), pp.349-359, 2009-12-25. 福岡医学会  
バージョン：  
権利関係：

---

---

## 総 説

---

---

### 家族性大腸腺腫症の臨床研究：現況と課題

九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学分野

飯 田 三 雄

#### はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis ; FAP) は大腸全域に多数 (通常 100 個以上) の腺腫が発生し, 放置すれば大部分が癌化する常染色体優性の遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。一方, Gardner ら<sup>2)</sup>の報告以来, 大腸腺腫症に骨腫あるいは軟部腫瘍を合併する症例は Gardner 症候群 (G 症) と呼ばれ, 大腸腺腫症のみを有する家族性大腸ポリポーシス (familial polyposis coli ; FPC) とは別個の疾患として取り扱われてきた。その後, 筆者を含む日本人研究者達によって大腸外病変の詳細な検討が行われ, FPC と G 症は本質的には同一疾患とみなされるようになった<sup>3)4)</sup>。1991 年両疾患で同一の原因遺伝子が第 5 染色体長腕上 (5q21-22) に存在することが判明し, *adenomatous polyposis coli* (APC) 遺伝子と名付けられ, FPC と G 症は遺伝子的にも同一疾患であることが証明された<sup>5)</sup>。本稿では, FAP の臨床研究の現況と課題について, 筆者らの過去 36 年間の研究成果を中心に述べてみたい。

#### 1. 大腸外腫瘍状病変

##### 1) 上部消化管病変の頻度と性状

本症に合併する上部消化管病変についての系統的研究は 1974 年に至ってようやくわが国においてなされた。すなわち, 九州大学<sup>6)7)</sup>, 東京医科歯科大学<sup>8)</sup>, 国立がんセンター<sup>9)10)</sup>の 3 施設から偶然同時期に合併胃病変に関する発表があったが, その頻度は 64~67% とほぼ同様であった。しかし, 胃体部と前庭部とで胃病変の性状や組織像が異なっていることに注意を払った論文は, 私達九州大学からの報告<sup>7)11)</sup>が最初であった。

穹窿部から体部に分布するポリープは, 正常胃底腺の過形成から成り, 胃底腺領域に局限して発生していた。当初, 本病変は FAP に特有な胃病変と考え, 胃底腺ポリポーシス (fundic gland polyposis; FGP) と命名された<sup>7)11)</sup>。その後, FGP は FAP 以外の患者にも認められることが明らかになった<sup>12)</sup>が, 本症患者にみられる FGP の方がより若年層に, より多発して認められることが判明した<sup>13)</sup>。一方, 前庭部を中心とした幽門腺領域に発生する胃病変の組織像は腺腫であり, FAP 患者の約 40% と, FGP とほぼ同頻度に認められた<sup>11)</sup>。ただし, FAP に合併する胃腺腫は FGP の場合と同様, 一般胃腺腫と比べより若年より発生し, その多くが多発していた。したがって, 本症における FGP と胃腺腫の発生には FAP のもつ腫瘍形成素因の関与が示唆される。

この頃, 欧米では, 1976 年の Erbe<sup>14)</sup>の総説論文にみられるごとく, FPC と G 症は別個の疾患と考えられており, 上部消化管病変の合併は FPC では皆無, G 症では極めてまれとされていた。わが国の 3 施設で 70% 前後の頻度で発見される胃病変が欧米で発見されなかった理由として, 胃 X 線・内視鏡検査の診断能力の違いが挙げられる。すなわち, 二重造影法による胃 X 線検査, ファイバースコープを用いた内視鏡検査, さらに病理所見との詳細な対比検討が日常的に行われていたわが国の消化管形態診断学が欧米に優っていたためと推測される。

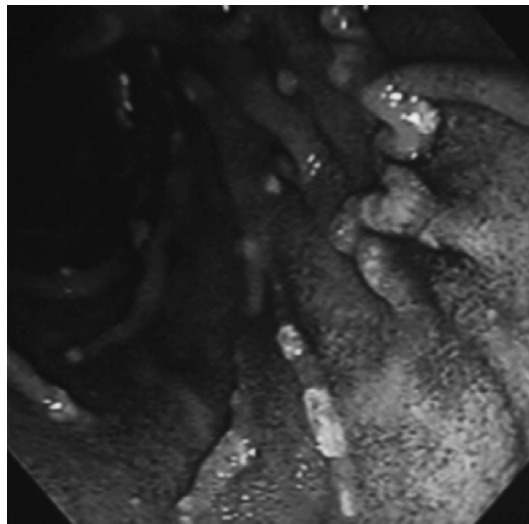


図1 家族性大腸腺腫症の十二指腸病変

FAPの十二指腸病変については筆者らの施設から初めて報告された<sup>15)</sup>。つまり、低緊張性十二指腸造影および内視鏡検査によって、本症のほぼ全例に十二指腸腺腫が発見されることを見出した。大部分の腺腫は内視鏡上白色調を呈する直径数mmの多発無茎性小隆起として認められ(図1)、生検では腺管腺腫と診断される。そのほか、約1/4の症例で小さな陥凹型病変(組織学的には腺管腺腫)<sup>16)</sup>、時に比較的大きな垂有茎ないし有茎性隆起(腺管絨毛腺腫)や結節集簇様病変(腺管腺腫)が混在して発見されるが、いずれも第2部の乳頭近傍に認められる。なお、陥凹型腺腫は隆起型腺腫と比較して異型度やp53過剰発現には差異はないものの、増殖能が高いことから、隆起型腺腫へと発育することが推測される<sup>17)</sup>。

十二指腸乳頭開口部からの生検で腺腫が見出される頻度は約50%である<sup>18)</sup>。乳頭部腺腫は、内視鏡上白色調かつ結節状を呈し、時に乳頭開口部が盛り上がって見える。しかし、内視鏡上異常を認めない乳頭からも生検で腺腫が検出されることがあり、本症患者の上部消化管内視鏡検査においては側視型の内視鏡を使用し乳頭開口部を正面視した上での正確な生検が必須である。

FAPの小腸病変に関する系統的研究は筆者らが初めて行った。術中小腸内視鏡やプッシュ式小腸内視鏡によって60%以上の頻度で小腸腺腫が認められる<sup>19)20)</sup>。小腸腺腫は白色調の小隆起として観察され、空腸上部に好発する。ただし、大腸切除後の吻合部口側の回腸には腺腫が多発する<sup>21)22)</sup>が、この現象には吻合術後に発生する回腸粘膜の大腸上皮化生(colonic metaplasia)が関与すると推測される。最近では、カプセル内視鏡やダブルバルーン内視鏡を用いて大腸手術前に小腸病変の評価が行われており、術中内視鏡とほぼ同等の腺腫発見率を認めている<sup>23)24)</sup>。

## 2) 上部消化管病変の長期経過

本症における上部消化管病変については、研究の歴史が浅いためか、その経過を長期にわたって検討した報告は皆無に近い。以前、筆者らは、FAPの胃・十二指腸をX線・内視鏡検査および生検によって平均7年経過観察し、上部消化管病変が大腸病変に比べ発育は緩徐で癌化の頻度も低いことを報告した<sup>25)~27)</sup>。その後、FAP24例の平均14年の経過を再検討した結果、FGPは11例中新生・増加5例、減少2例、不変2例で、他の2例では一旦減少ないし消失後に増加していたのに対し、胃腺腫は12例中増加5例、新生4例、消失1例、不変2例であり、両病変とも多彩な経過を示したものの、癌化例は認めなかった<sup>28)</sup>。一方、十二指腸腺腫20例の経過は、7例では腺腫数が増加し、うち3例では腺腫の増大を認めたが、他の13例は不変であった。さらに、乳頭部腺腫15例の経過は、増大2例、新生3例、不変10例であった。うち2例(38歳、40歳)では、乳頭部からの生検で高度異型の腺腫が検出されたが、経過中の組織像に変化はみられず、十二指腸癌の発生も無かった<sup>28)29)</sup>。

FAPにおける上部消化管癌の発生頻度は4.5%と報告されている<sup>30)</sup>が、なかでも十二指腸癌あるいは

表1 FAPにおける腫瘍・腫瘍状病変の頻度 (n=125)

	症例数 (%)		症例数 (%)	
大腸 (n=125)			骨 (n=113)	
大腸癌	52	(41)	骨腫	78 (69)
進行癌	35	(28)	軟部腫瘍 (n=125)	39 (31)
早期癌のみ	17	(13)	類表皮嚢胞	19 (15)
カルチノイド	1	(1)	線維腫	9 (7)
胃 (n=125)	85	(68)	線維脂肪腫	1 (1)
胃底腺ポリープ	61	(49)	脂肪腫	3 (2)
胃腺腫	41	(33)	デスモイド	12 (10)
胃癌	10	(12)	眼 (n=85)	
十二指腸 (n=122)	96	(79)	網膜色素上皮過形成	39 (46)
腺腫	96	(79)	甲状腺 (n=88)	10 (8)
癌	2	(2)	腺腫	6 (5)
乳頭部 (n=118)	63	(53)	癌	4 (3)
腺腫	62	(53)	その他の悪性腫瘍	
癌	1	(1)	肝芽腫	3 (2)
小腸 (n=76)	43	(57)	子宮癌	3 (2)
腺腫	43	(57)	乳癌	1 (1)
癌	1	(2)	膀胱癌	1 (1)
			肝細胞癌	1 (1)
			舌癌	1 (1)
			慢性リンパ球性白血病	1 (1)

(九州大学病態機能内科学：1973～2009)

乳頭部癌の一般人口に比較した相対危険度は最も高率で、それぞれ 331 倍、124 倍と見積もられている<sup>31)</sup>。自験 125 例の検討では欧米の報告と異なり、十二指腸癌 (3%) よりも胃癌 (12%) の方がより高率に発生していた (表 1)。しかし、これら上部消化管癌の大部分は初回検査の時点で発見されたものであり、経過観察中の癌化例はまれと考えられる。

筆者らの長期経過例の検討から、胃腺腫は 20 歳台、十二指腸腺腫は 10 歳台から発生し、ともに加齢とともに増加傾向を示すが、30 歳台後半からは増大例に高度異型の腺腫を認める場合があることが判明した<sup>28)</sup>。したがって、FAP の上部消化管病変に対する予防的手術の必要性はないと考えられるが、十二指腸乳頭部の正面視が可能な側視型内視鏡を用いた定期的検査が必要である。とくに初回診断時に癌合併の有無を十分に評価し、その後は図 2 に示した指針に従って、慎重に経過観察することが重要と考える。

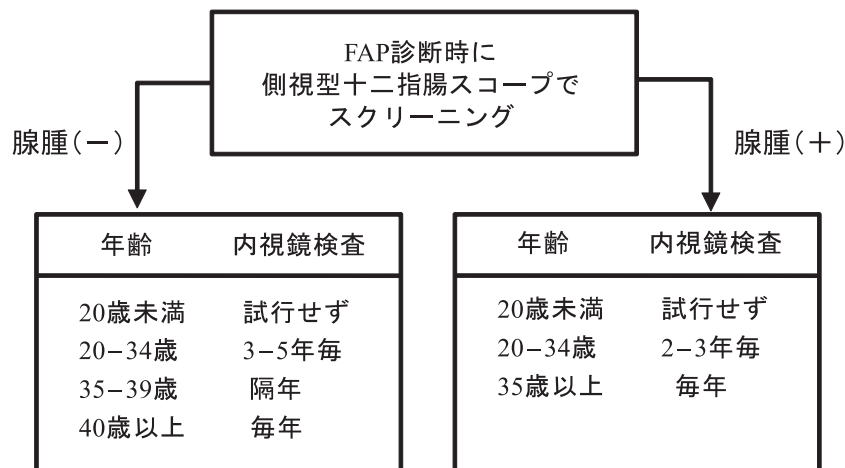


図2 家族性大腸腺腫症における上部消化管サーベイランスの方法

### 3) 消化管外腫瘍状病変

1975年、本症患者に panoramic radiography を施行することによって、高率に顎骨の内骨腫が発見されることが報告され、注目を集めた<sup>3)</sup>。筆者らの FAP37 例の検討でも 76% の症例に径 2mm 以上の類円形あるいはびまん性の X 線不透過像が認められ、生検による組織学的検索で骨腫であることが確認された<sup>32)</sup>。長期経過 (平均 7 年) 観察例の検討では、成人 FAP16 例中 6 例において骨腫の増大や病変数の増加を認めている<sup>33)</sup>が、悪性化することはなく臨床上問題となることはほとんどない。

骨腫の合併頻度は、理学的検査、全身骨 X 線検査、panoramic radiography と検査の精密度が増すにつれて増加する<sup>4)</sup>。つまり、一見 FPC と考えられる症例でも入念に検査すれば大部分が G 症と診断されることになり、骨病変の有無のみから考えても FPC と G 症は本質的には同一の疾患であることが示唆される。

FAP では、体表の軟部組織に表皮嚢胞、線維腫、脂肪腫、デスモイド腫瘍などの良性腫瘍が約 40% の頻度で発生する。とくに腸間膜に発生したデスモイド腫瘍は細胞学的には良性であるが、癌再発との鑑別や外科治療の困難さという点で臨床的にしばしば問題となる。保存的治療として、非ステロイド性抗炎症薬 (スリンダク)、抗ホルモン剤 (タモキシフェン)、抗癌剤、放射線照射などが試みられているが、治療に抵抗性を示すことが多い<sup>34)35)</sup>。

1980 年 Blair ら<sup>36)</sup>によって本症患者の網膜に色素上皮過形成が高頻度に合併することが報告されて以来、この所見は本症家系員の早期発見に有用な所見の一つとされている。自験例の検討<sup>37)</sup>では 40 例中 22 例 (55%) に網膜上皮過形成が認められたが、そのほか脱色素斑、眼底色素のむらなど広範な網膜色素上皮の異常が確認された。筆者らの症例では経過中に明らかな病変の増大・増加傾向を示したものはなく、また病変に起因すると考えられる自覚症状もみられていない。

甲状腺癌は、FAP に合併する消化管外悪性腫瘍の中で最も高頻度である<sup>38)</sup>。筆者らの検討<sup>39)40)</sup>では、本症患者の 8% に甲状腺腫瘍が認められたが、その半数は癌であり、特徴的な組織型は cribriform variant carcinoma であった。これら甲状腺腫瘍の発見には触診だけでなく積極的に超音波検査まで施行することが重要である。そのほかの消化管外悪性腫瘍として、膵癌と肝細胞芽腫が知られており、それぞれ発生率は一般人の 4.5 倍、750 倍以上と見積もられている。自験例の検討では膵癌 1 例<sup>41)</sup>と肝細胞芽腫 2 例を認めている。

表 1 に過去 36 年間に筆者らの施設で診断した FAP125 例の消化管および消化管外病変の性状と頻度を示す。

## 2. 大腸病変

FAP の大腸病変は大部分が腺管腺腫で、無茎性ないし亜有茎性の隆起として多発する。病変は小児期に発生し、加齢とともに増大・増加傾向を示し、比較的大きなものでは絨毛腺腫成分を伴うようになる。また、時には、一見過形成性ポリープに類似した鋸歯状腺腫も発生する<sup>42)</sup>。大腸腺腫の診断は注腸造影あるいは内視鏡検査によって行われるが、微小腺腫の発見には色素撒布法を併用した内視鏡検査が優れている<sup>43)</sup>。

従来、FAP の診断根拠として大腸腺腫が 100 個以上存在することが重要とされてきた<sup>1)</sup>。しかし、高齢で大腸癌が発生し、加えて腺腫数が 100 個未満でも生殖細胞の APC 変異が認められる attenuated FAP (AFAP) の存在が Soravia ら<sup>44)</sup>によって報告され、FAP の疾患概念に改訂が加えられた。したがって、成人の FAP は大腸病変の密度により密生型、散在型、極散在型 (AFAP) に大別されるが、各型の分岐点となるおおよその腺腫数はそれぞれ 1000 ないし 2000 個と、100 個が基準となっている。ただし、大腸腺腫数は評価方法や年齢によって大きく異なるので注意が必要である<sup>43)</sup>。

図 3 に自験例の大腸癌合併率と年齢の関係を示す。加齢とともに癌合併は高率となるが、近年の AFAP 症例の増加によって 50 歳台および 60 歳台の癌合併率は 40 歳台よりも低くなっている。しかし、一般の大腸癌と比較すると、多発性、早発性、頻発性が FAP に合併する大腸癌の特徴であることに変わりはない。

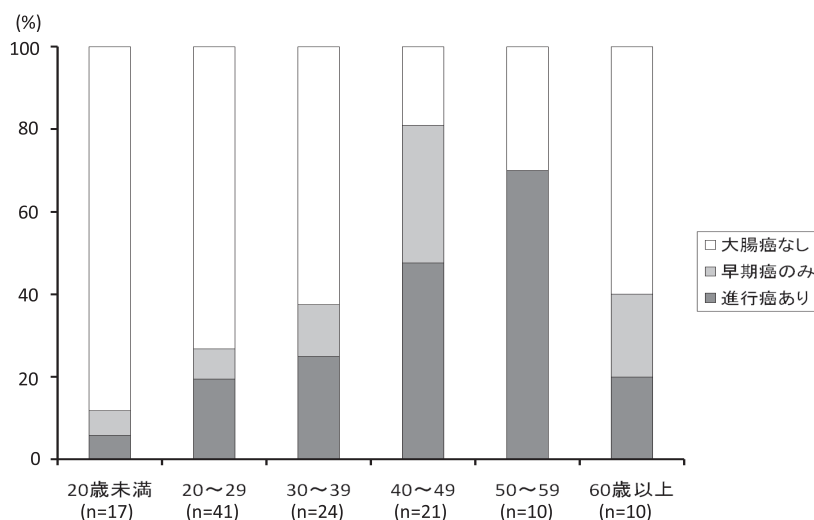


図3 家族性大腸腺腫症における診断時年齢と大腸癌の関係 (n=123)

### 3. genotype-phenotype correlation

APC 遺伝子の解析に伴い、FAP の APC 遺伝子変異 (genotype) と臨床徴候 (phenotype) の間に一定の関係が認められることが報告された。とくに大腸病変の程度や大腸癌の診断時年齢は APC 変異部位によって規定される臨床徴候として注目されている。すなわち、β-catenin 結合部より 3' 側のコドン 1250~1460 の変異は密生型 FAP や若年時の大腸癌合併をきたし<sup>45)</sup>、AFAP では 5' 側ないし 3' 側に偏在する APC 変異を示す<sup>44)</sup>ことが明らかにされた。

筆者らも PTT 法、PCR-SSCP 法およびダイレクト・シーケンスを用い、自験 36 家系 52 例の遺伝子解析を行い、臨床徴候との関係を検討した<sup>46)~48)</sup>。つまり、APC 変異をエクソン 1~10 の変異 (5' 側変異)、エクソン 11~15 の変異 (3' 側変異)、変異陰性の 3 群に大別し、臨床徴候を比較すると、3 群間で陽性率が有意に異なっていた消化管病変は十二指腸非乳頭部腺腫で、3' 側変異群では全例で十二指腸非乳頭部腺腫が認められた。とくに自験 1 家系では家族内に顕著な十二指腸腺腫症が集積しており、3' 側の特定領域 (エクソン 15, コドン 1556) に変異を認めている<sup>47)</sup>。一方、3' 側変異群で密生型 FAP の頻度が高い傾向がみられたが、胃病変と APC 変異の間に有意な関連は見出せなかった (表 2)。

消化管外徴候と APC 変異の関係については、網膜色素上皮過形成と骨腫がエクソン 11 より 3' 側変異群に好発すると報告されている<sup>49)~51)</sup>。筆者らの検討では、網膜色素上皮過形成の陽性率は 5' 側変異群では 8% に過ぎなかったが、3' 側変異群で 65%、変異陰性群で 45% に認められ、3 群間で有意に異なっていた。また、骨腫の陽性率も 3 群間で有意に異なり、3' 側変異群で最も高かった。さらに、骨腫と網膜色

表2 APC 変異と臨床徴候の関係 (36 家系 52 例)<sup>46)</sup>

	APC 遺伝子変異			P 値
	5' 変異群	3' 変異群	陰性群	
大腸密生型腺腫症	25%	64%	45%	0.07
十二指腸非乳頭部腺腫陽性	62%	100%	73%	0.004
Grade 0,1	77%	48%	82%	0.07
Grade 2,3	23%	52%	18%	
骨腫	58%	86%	36%	0.006
眼網膜色素上皮過形成	8%	64%	45%	0.005
眼・骨併存	0%	54%	27%	0.004

素上皮過形成の併存例は3'側変異群では54%の頻度で認められたが、5'側変異群では皆無であった(表2)。そのほか、大腸鋸歯状腺腫<sup>42)</sup>やデスモイド腫瘍もAPC変異部位と関係があることが報告されている。

#### 4. MUTYH 関連大腸腺腫症

MUTYH 遺伝子はヒト第1染色体短腕に位置し、酸化グアニン(8-oxo-G)により惹起される突然変異を防御する塩基除去修復酵素群の一つを規定する遺伝子である。Al-Tassanら<sup>52)</sup>の最初の報告以来、欧米ではMUTYHはAPC変異を欠くFAP患者の原因遺伝子として注目されている。MUTYH変異によるFAPは、MUTYH関連大腸腺腫症(MUTYH associated polyposis: MAP)と呼称されるが、常染色体劣性の遺伝形式を示し、発症例ではMUTYHの両アレル変異が認められる。欧米からの報告<sup>52)~54)</sup>では、大腸病変は極散在型ないし散在型を示し、十二指腸腺腫や骨病変を合併した症例も認められ、APC変異陰性FAPの一部はMAPが占めると考えられている。

筆者ら<sup>55)</sup>は、APC変異陰性のFAP21例中2例(10%)がMAPに合致することを報告した。うち1例はG272EとA359Vの両アレル変異を有し、他の1例はP18D、G25Dの複合ヘテロ変異を有していた。この2例に共通する特徴として、診断時年齢が比較的高く(59歳と47歳)、大腸ポリープ数が少ない(321個と147個)ことが挙げられる。また1例では大腸腺腫症の診断後に5病変の異時性胃癌が発生していた(表3)。なお、この症例で認められたG272EとA359Vの2つの変異について機能解析を行い、G272EがMAPの発症に強く関与している可能性を示唆した。

#### 5. 胃病変の発生に関する要因

近年、FGPと*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染の関係が注目されている。筆者ら<sup>56)</sup>はFAP31例を対象とし、FGPあるいは胃腺腫の有無別に、*H. pylori*感染および背景胃粘膜の萎縮の関係を検討したところ、FGP陽性例では陰性例よりも*H. pylori*感染率が有意に低く、背景粘膜の萎縮の程度も軽度であった(表4)。すなわち、*H. pylori*感染は胃粘膜萎縮を介してFGPに抑制的に作用するため、高齢FAPではFGPの合併が少ないと考えられる。事実、FAP以外の患者に認められたFGPが、*H. pylori*感染後に消褪したという症例が文献上報告されている<sup>57)</sup>。一方、胃腺腫の発生には、*H. pylori*感染による胃粘膜萎縮が促進的に作用するとともに、APC遺伝子変異も関与することが示唆された。

マウスFAPモデルでは第4染色体に存在する*Mom 1*の変異により腸管腫瘍数が増加することが知ら

表3 APC遺伝子変異陰性MUTYH遺伝子両アレル変異症例のまとめ<sup>55)</sup>

	症例1	症例2
性別	M	M
診断時年齢(歳)	47	59
家族歴	なし	弟(FAP), 両親:いとこ婚
大腸腺腫数	147	321
大腸癌	P	P
胃腺腫	N	P
胃底腺ポリポーシス	N	N
胃癌	N	P(異時性多発)
十二指腸腺腫	N	N
乳頭腺腫	N	N
網膜色素上皮過形成	N	N
骨腫	N	N
軟部腫瘍	脂肪腫	N
MUTYH 遺伝子変異	P18L, G25D, Q324H	G272E, A359V

N: negative, P: positive

れている。Mom 1 ホモログはヒトでは第 1 染色体に存在し、分泌型 phospholipase A2 を規定する *phospholipase A2 Group Iia* (PLA2G2A) に相当する。筆者ら<sup>58)</sup>は、PLA2G2A の遺伝子多型と FAP の臨床徴候の関連性について検討したところ、PLA2G2A 多型陽性例では陰性例よりも FGP 合併率が有意に高く、*H. pylori* 感染率は有意に低かった (表 5)。多変量解析の結果、FGP と、年齢、*H. pylori* 感染、APC 変異との間には有意な関連はみられず、PLA2G2A 多型との間のみ有意な傾向を認めた。すなわち、PLA2G2A が FGP の疾患修飾遺伝子である可能性が示唆された。

そのほか、胃病変以外の大腸外腫瘍状病変の発生に寄与する因子として、十二指腸病変に対する胆汁や、デスモイド腫瘍に対する性ホルモンなどが報告されている。

### 6. 非ステロイド性抗炎症薬による chemoprevention

非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ; NSAID) はアラキドン酸代謝酵素である cyclooxygenase (COX) を抑制し、prostaglandin 産生を低下させることで強力な消炎・鎮痛作用を発揮する薬剤である。NSAID は抗腫瘍効果も有しており、FAP の残存直腸や大腸切除前に対する chemoprevention が試みられている。筆者らは FAP8 例の残存直腸に対してインドメタシン坐薬を 4 週ないし 8 週投与し、腺腫の顕著な退縮を確認したが、投薬中止後早期に腺腫再発がみられ、2 例ではその後の経過

表 4 家族性大腸腺腫症における胃病変と *H. pylori*, 粘膜萎縮および APC 遺伝子変異の関係<sup>56)</sup>

	胃底腺ポリポース		胃腺腫	
	[+] (n = 16)	[-] (n = 15)	[+] (n = 12)	[-] (n = 19)
<i>H. pylori</i> 陽性例	2 (13%)	10 (67%) <sup>a</sup>	7 (58%)	5 (26%)
PG-I/II (平均)	5.4	3.4 <sup>a</sup>	3.3	5.2 <sup>b</sup>
組織萎縮スコア				
前庭部 (平均)	0.7	1.5 <sup>a</sup>	1.4	0.9
体部 (平均)	0.2	1.0 <sup>a</sup>	0.9	0.4 <sup>c</sup>
APC 遺伝子変異				
陽性	12 (75%)	10 (71%)	12 (100%)	10 (56%) <sup>b</sup>
陰性	4 (25%)	4 (29%)	0 (0%)	8 (44%)

a :  $p < 0.005$ , b :  $p < 0.01$ , c :  $p < 0.05$

表 5 PLA2G2A 塩基多型と消化管病変<sup>58)</sup>

臨床徴候	PLA2G2A 多型		P 値
	なし	あり	
年齢 (歳)	42 (12-67)	33 (8-70)	NS
性別 (F/M)	13/11	11/20	0.17
大腸病変			
大腸癌 (+/-)	10/14	12/19	0.82
密生型腺腫症 (+/-)	8/15	9/22	0.65
胃病変			
FGP (+/-)	8/16	19/12	0.04
腺腫 (+/-)	8/16	9/22	0.73
十二指腸			
十二指腸腺腫 (+/-)	20/4	25/6	0.8
乳頭腺腫 (+/-)	14/10	13/18	0.23
骨腫 (+/-)	17/7	16/15	0.15
網膜色素上皮過形成 (+/-)	13/11	11/18	0.24
<i>H. pylori</i> 感染 (+/-)	12/11	6/21	0.027



観察中に早期大腸癌が診断された<sup>59)60)</sup>。また、AFAPに合致する遺伝子変異を認めた高齢非癌化例に対してスリンダク (SU) 300mg の投与で顕著な腺腫の退縮が確認されている<sup>61)</sup>。その後、筆者ら<sup>62)</sup>は非大腸切除 FAP7 例に対して SU を 12 か月投与し、大腸病変の変化を注腸造影と内視鏡検査によって評価し、SU 非投与 6 例の経過と比較した。その結果、SU 投与例では 12 か月後の注腸造影上の隆起密度と最大隆起サイズは投与前より有意に低下したが、SU 非投与例ではいずれも不変であった。また、SU 投与例では遠位大腸に比べ近位大腸において隆起密度がより低下する傾向がみられた。この同一個体内における効果の差は、SU 活性体の管腔内濃度の違いに起因する可能性が示唆されている。一方、十二指腸腺腫を認めた 5 例では、SU 投与前後で十二指腸腺腫症に全く変化はなかった。

NSAID の抗腫瘍効果の機序についてはいまだ不明な点が少なくない。しかし、腫瘍細胞に発現する誘導型 COX (COX-2) の抑制が重要な役割を有すると考えられている。したがって、NSAID による chemoprevention では COX-2 選択的阻害薬が長期使用による副作用の軽減という点からもおおいに期待されている。既に、FAP を対象とした COX-2 阻害薬の前向き臨床試験も行われており、セレコキシブの 6 か月投与により大腸腺腫数あるいは十二指腸腺腫数が減少することが確認されている。しかしながら、NSAID の大腸癌予防効果はいまだ証明されておらず、FAP に対する NSAID による chemoprevention は大腸切除待機期間の補助的治療法と位置づけられるべきであろう。

### おわりに

FAP に関する筆者らの研究結果を提示しつつ、本症の臨床研究の現状について述べたが、取り組むべき課題も多く残されている。具体的には、①臨床データの蓄積から、FAP と G 症が単一疾患であることが明らかにされたが、今後は APC 遺伝子変異の有無を基準とした疾患概念の確立が望まれる、②偽陰性率の低い APC 遺伝子診断法と、APC 遺伝子および MUTYH 遺伝子以外の原因遺伝子の解析が必要である、③ APC 遺伝子からみた genotype に加えて、環境因子や疾患修飾遺伝子を考慮した治療指針の確立が望まれる、④全大腸切除術とその後のサーベイランスに加えて chemoprevention の位置づけを検討する必要がある。

最後に、臨床研究の原点はあくまでもベッドサイドの患者にあり、日々の臨床においては 1 例 1 例の症例を大切に、できるだけ長期間 (できれば一生涯) 経過を追跡することが最も大切であることを強調しておきたい。

### 謝 辞

一連の研究は多くの共同研究者の方々のご協力、ご支援によって遂行できたものである。ここにお名前を記して深甚の謝意を表したい。

病理：渡辺英伸，岩下明徳，八尾隆史

外科：大里敬一，伊藤英明，壬生隆一

内科：八尾恒良，松本主之，檜沢一興，中村昌太郎，江崎幹宏，小堀陽一郎，藤澤律子，前畠裕司(敬称略)

### 参 考 文 献

- 1) Bussey HJR : Familial polyposis coli, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1975.
- 2) Gardner EJ and Richards RC : Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring spontaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. Am. J. Hum. Genet. 5 : 139-147, 1953.
- 3) Utsunomiya J and Nakamura T : The occult osteomatous changes in the mandible in patients with familial polyposis coli. Br. J. Surg. 62 : 45-51, 1975.
- 4) 飯田三雄 : 家族性大腸ポリーポージスと Gardner 症候群の大腸外腫瘍状病変に関する研究. 福岡医誌 69 : 169-200, 1978.
- 5) Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, Koyama K, Utsunomiya J, Baba S, Hedge P, Markham A, Krush AJ, Petersen G, Hamilton SR, Nilbert MC, Levy DB, Bryan TM, Preisinger AC, Smith KJ,

- Su LK, Kinzler KW and Vogelstein B : Mutation of a chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 253 : 665-669, 1991.
- 6) Ohsato K, Watanabe H, Itoh H, Yao T and Nishimura M : Simultaneous occurrence of multiple gastric carcinomas and familial polyposis of the colon. *Jpn J. Surg.* 4 : 165-174, 1974.
  - 7) Watanabe H, Enjoji M, Yao T and Ohsato K : Gastric lesions in familial adenomatosis coli : their incidence and histologic analysis. *Hum. Pathol.* 9 : 269-283, 1978.
  - 8) Utsunomiya J, Maki T, Iwama T, Matsunaga Y, Ishikawa T, Shimomura T, Hamaguchi E and Aoki N : Gastric lesion of familial polyposis coli. *Cancer* 34 : 745-754, 1974.
  - 9) 牛尾恭輔, 岡崎正敏, 高杉敏彦, 萩原健一, 松江寛人, 笹川道三, 土井偉誉, 山田達哉, 市川平三郎 : いわゆる家族性大腸ポリーポジスの随伴性病変 : 胃, 骨, 歯牙の病変について. *胃と腸* 9 : 1137-1148, 1974.
  - 10) Ushio K, Sasagawa M, Doi H, Yamada T, Ichikawa H, Hojo K, Koyama Y and Sano R : Lesions associated with familial polyposis coli : studies of lesions of the stomach, duodenum, bones and teeth. *Gastrointest. Radiol.* 1 : 67-80, 1976.
  - 11) 飯田三雄, 八尾恒良, 大串秀明, 尾前照雄, 大里敬一, 伊藤英明, 渡辺英伸, 水田朝博 : 家族性大腸腺腫症の胃病変—その性状と経過を中心として—. *胃と腸* 12 : 1365-1374, 1977.
  - 12) Iida M, Yao T, Watanabe H, Imamura K, Fuyuno S and Omae T : Spontaneous disappearance of fundic gland polyposis : report of three cases. *Gastroenterology* 79 : 725-728, 1980.
  - 13] Iida M, Yao T, Watanabe H, Itoh H and Iwashita A : Fundic gland polyposis in patients without familial adenomatosis coli : its incidence and clinical features. *Gastroenterology* 86 : 1437-1442, 1984.
  - 14) Erbe RW : Inherited gastrointestinal-polyposis syndromes. *New Engl. J. Med.* 294 : 1101-1104, 1976.
  - 15] Yao T, Iida M, Watanabe H, Ohsato K and Omae T : Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 73 : 1086-1092, 1977.
  - 16) Iida M, Aoyagi K, Fujimura Y, Matsumoto T, Hizawa K and Nakamura S : Nonpolypoid adenomas of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis (Gardner's syndrome). *Gastrointest. Endosc.* 44 : 305-308, 1996.
  - 17) Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, Hizawa K, Mizuno M, Yao T, Tsuneyoshi M and Fujishima M : Depressed adenoma of the duodenum in patients with familial adenomatous polyposis : endoscopic and immunohistochemical features. *Cancer* 86 : 1414-1420, 1999.
  - 18] Iida M, Yao T, Itoh H, Ohsato K and Watanabe H : Endoscopic features of adenoma of the duodenal papilla in familial polyposis of the colon. *Gastrointest Endosc* 27 : 6-8, 1981.
  - 19] Iida M, Yao T, Ohsato K, Itoh H and Watanabe H : Diagnostic value of intraoperative fiberoptic for small-intestinal polyps in familial adenomatosis coli. *Endoscopy* 12 : 161-165, 1980.
  - 20) Iida M, Matsui T, Itoh H, Mibu R and Fujishima M : The value of push-type jejunal endoscopy in familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 85 : 1346-1348, 1990.
  - 21) Iida M, Itoh H, Matsui T, Mibu R, Iwashita A and Fujishima M : Ileal adenomas in postcolectomy patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome : incidence and endoscopic appearance. *Dis. Colon Rectum* 32 : 1034-1038, 1989.
  - 22) Matsumoto T, Iida M, Mizuno M, Shimizu M, Nakamura S and Fujishima M : In vivo observation of the ileal microadenoma in familial adenomatous polyposis. *Am. J. Gastroenterol.* 94 : 3354-3358, 1999.
  - 23) Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S and Iida M : Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double-balloon method in patients with obscure bleeding and polyposis. *Endoscopy* 37 : 827-832, 2005.
  - 24) Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, Moriyama T, Yada S, Nakamura S, Yao T and Iida M : Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis : evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest. Endosc.* 68 : 911-919, 2008.
  - 25] Iida M, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Kohroggi N, Shigematsu A and Fujishima M : Natural history of fundic gland polyposis in patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome. *Gastroenterology* 89 : 1021-1025, 1985.
  - 26] Iida M, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Matsui T, Iwashita A and Fujishima M : Natural history of gastric adenomas in patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome. *Cancer* 61 : 605-611, 1988.
  - 27] Iida M, Yao T, Itoh H, Watanabe H, Matsui T, Iwashita A and Fujishima M : Natural history of duodenal lesions in Japanese patients with familial adenomatosis coli/Gardner's syndrome. *Gastroenterology* 96 : 1301-1306, 1989.

- 28) 飯田三雄, 檜沢一興, 松本主之, 廣田千治, 中村昌太郎, 青柳邦彦, 八尾隆史: 家族性大腸腺腫症における胃・十二指腸病変の長期経過. 胃と腸 32 : 563-576, 1997.
- 29) Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, Hizawa K, Yao T, Tsuneyoshi M and Fujishima M : Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis : reconfirmation of benign nature during extended surveillance. Am J Gastroenterol 95 : 1557-1562, 2000.
- 30) Jagelman DG, DeCosse JJ and Bussey HJ : Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Lancet 1(8595) : 1149-1151, 1988.
- 31) Offerhaus GJA, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC and Hamilton SR : The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 102 : 1980-1982, 1992.
- 32) Kubo K, Miyatani M, Takenoshita Y, Abe K, Oka M, Iida M and Itoh H : Widespread radiopacity of jaw bones in familial adenomatosis coli. J. Craniomaxillofac. Surg. 17 : 350-353, 1989.
- 33) Takeuchi T, Takenoshita Y, Kubo K and Iida M : Natural course of jaw lesions in patients with familial adenomatosis coli (Gardner's syndrome). Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 22 : 226-230, 1993.
- 34) Itoh H, Ikeda S, Oohata Y, Iida M, Inoue T and Onitsuka H : Treatment of desmoid tumors in Gardner's syndrome : report of a case. Dis. Colon Rectum 31 : 459-461, 1988.
- 35) Hizawa K, Iida M, Mibu R, Aoyagi K, Yao T and Fujishima M : Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. J. Clin. Gastroenterol. 25 : 334-337, 1997.
- 36) Blair NP and Trempe CL : Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. Am. J. Ophthalmol. 90 : 661-667, 1980.
- 37) 向野利彦, 猪俣 孟, 飯田三雄, 伊藤英明, 壬生隆一 : 家族性大腸腺腫症にみられる網膜色素上皮異常. 臨床眼科 43 : 507-510, 1989.
- 38) 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 : 101-108, 1993.
- 39) Hizawa K, Iida M, Yao T, Aoyagi K, Oohata Y, Mibu R, Yamasaki K, Hirata T, Yamasaki K, Hirata T and Fujishima M : Association between thyroid cancer of cribriform variant and familial adenomatous polyposis. J. Clin. Pathol. 49 : 611-613, 1996.
- 40) Hizawa K, Iida M, Aoyagi K, Yao T and Fujishima M : Thyroid neoplasia and familial adenomatous polyposis/Gardner's syndrome. J. Gastroenterol. 32 : 196-199, 1997.
- 41) Ohsato T, Mibu R, Nagai E, Satoh H, Iida M and Tanaka M : Pancreatic acinar cell carcinoma in familial adenomatous polyposis. J. Hep. Bil. Pancr. Surg. 3 : 71-73, 1995.
- 42) Matsumoto T, Iida M, Kobori Y, Mizuno M, Nakamura S, Hizawa K and Yao T : Serrated adenoma in familial adenomatous polyposis : relation to germline APC gene mutation. Gut 50 : 402-404, 2002.
- 43) Matsumoto T, Esaki M, Fujisawa R, Nakamura S and Iida M : Chromoendoscopy, narrow-band imaging colonoscopy, and autofluorescence colonoscopy for detection of diminutive colorectal neoplasia in familial adenomatous polyposis. Dis. Colon Rectum 52 : 1160-1165, 2009.
- 44) Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z and Bapat B : Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. Am. J. Hum. Genet. 62 : 1290-1301, 1998.
- 45) Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, Aoki T, Ogawa M, Utsunomiya J, Baba S, Sasazuki T and Nakamura Y : 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.
- 46) Matsumoto T, Iida M, Kobori Y, Mizuno M, Nakamura S, Hizawa K and Yao T : Genetic predisposition to clinical manifestations in familial adenomatous polyposis with special reference to duodenal lesions. Am. J. Gastroenterol. 97 : 180-185, 2002.
- 47) Matsumoto T, Iida M, Kobori Y, Mizuno M, Nakamura S and Hizawa K : Progressive duodenal adenomatosis in a familial adenomatous polyposis pedigree with APC mutation at codon 1556. Dis. Colon Rectum 45 : 229-233, 2002.
- 48) 松本主之, 矢嶋律子, 小堀陽一郎, 中村昌太郎, 檜沢一興, 江崎幹宏, 王寺 裕, 平橋美奈子, 八尾隆史, 飯田三雄 : 家族性大腸腺腫症の臨床徴候と遺伝子変異の関係. 胃と腸 39 : 1099-1112, 2004.
- 49) Olschwang S, Tiret A, Laurent-Puig P, Muleris M, Parc R and Thomas G : Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. Cell 75 : 959-968, 1993.
- 50) Wallis YL, Morton DG, McKeown CM and Macdonald F : Molecular analysis of the APC gene in 205 families : extended genotype-phenotype correlations in FAP and evidence for the role of APC amino acid changes in colorectal cancer predisposition. J. Med. Genet. 36 : 14-20, 1999.

- 51) Enomoto M, Konishi M, Iwama T, Utsunomiya J, Sugihara K and Miyaki M : The relationship between frequencies of extracolonic manifestations and the position of *APC* germline mutation in patients with familial adenomatous polyposis. *Jpn J. Clin. Oncol.* 30 : 82-88, 2000.
- 52) Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR and Cheadle JP : Inherited variants of *MYH* associated with somatic G : C → T : A mutations in colorectal tumors. *Nat. Genet.* 30 : 227-232, 2002.
- 53) Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, Orntoft TF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ and Tomlinson IP : Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. *N. Engl. J. Med.* 348 : 791-799, 2003.
- 54) Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J and Cheadle JP : Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of *MYH*. *Lancet* 362 : 39-41, 2003.
- 55] Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Ushijima Y, Esaki M, Hirahashi M, Gushima M, Yao T, Nakabeppu Y and Iida M : Genomic and functional analyses of *MUTYH* in Japanese patients with adenomatous polyposis. *Clin. Genet.* 73 : 545-553, 2008.
- 56] Nakamura S, Matsumoto T, Kobori K and Iida M : Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 51 : 485-489, 2002.
- 57) Watanabe N, Seno H, Nakajima T, Yazumi S, Miyamoto S, Matsumoto S, Itoh T, Kawanami C, Okazaki K and Chiba T : Regression of fundic gland polyps following acquisition of *Helicobacter pylori*. *Gut* 51 : 742-745, 2002.
- 58) Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Kukita Y, Nakamura S, Yao T, Hayashi K and Iida M : Impact of *phospholipase A2 group IIa* gene polymorphism on phenotypic features of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon Rectum* 50 : 223-231, 2007.
- 59) Hirota C, Iida M, Aoyagi K, Matsumoto T, Tada S, Yao T and Fujishima M : Effect of indomethacin suppositories on rectal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 78 : 1660-1665, 1996.
- 60) Matsumoto T, Iida M, Tada S, Mibu R, Yao T and Fujishima M : Early detection of nonpolypoid cancers in the rectal remnant in patients with familial adenomatous polyposis/Gardner's syndrome. *Cancer* 74 : 12-15, 1994.
- 61) Esaki M, Matsumoto T, Mizuno M, Kobori Y, Yoshimura R, Yao T and Iida M : Effect of sulindac treatment for attenuated familial adenomatous polyposis with a new germline *APC* mutation at codon 161. *Dis. Colon Rectum* 45 : 1397-1406, 2002.
- 62] Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yao T and Iida M : Effect of the non-steroidal anti-inflammatory drug sulindac on colorectal adenomas of uncolectomized familial adenomatous polyposis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21 : 251-257, 2006.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です.)

## プロフィール

飯田 三雄 (いいた みつお)

九州大学大学院教授 (医学研究院病態機能内科学分野), 医博

◆**略歴** : 1946年山口県下関市生まれ, 71年九州大学医学部卒業後, 九州大学医学部附属病院研修医, 73年同第二内科医員, 78年同第二内科助手, 81年松山赤十字病院消化器科部長, 84年九州大学医学部講師, 93年川崎医科大学内科学(消化器Ⅱ)教授, 01年より現職. 08年第94回日本消化器病学会総会会長.

◆**専門分野** : 内科学とくに消化器内科学

◆**研究テーマと抱負** : 消化管疾患(とくに小腸・大腸疾患)の臨床的・基礎的研究, 生活習慣病・悪性腫瘍の疫学・ゲノム疫学研究

◆**趣味** : ソフトテニス, ゴルフ, ウォーキング