

教室における家族性大腸ポリポーシス症例の検討

岡山大学医学部第一外科学教室 (主任: 折田薫三教授)

渡辺 和彦, 岩垣 博巳, 淵本 定儀, 椎木 滋雄
 松原 長秀, 赤在 義浩, 渡辺 哲也, 須崎 紀一
 浜田 史洋, 合地 明, 日伝 晶夫, 折田 薫三

(平成3年3月23日受稿)

Key words: 家族性大腸ポリポーシス, 胃・十二指腸ポリープ, 癌化

緒 言

家族性大腸ポリポーシスは, 1882年, Cripps が同一家系内に, 大腸粘膜にびまん性に無数の腺腫が発症した2症例を報告したのに始まる¹⁾. 同疾患は, 常染色体優性を遺伝形式とし, その若年での高率の癌化を特徴とし, 大腸外随伴病変がしばしば発生する疾患として知られている. 過去25年の間に教室で経験した家族性大腸ポリポーシス症例を検討するとともに, 若干の文献的考察を加えて報告する.

対 象

1966年から1990年までの過去25年間に, 教室で経験した, 家族歴の明らかな家族性大腸ポリポーシス9家系13症例を対象とした.

結 果

1. 性比・平均年齢

男性7症例, 女性6症例, 性比は, 男性:女性 = 1.2:1で, 受診時の平均年齢は, 男性34.4歳, 女性32.3歳で, それぞれ顕著な男女差はなかった.

2. 胃・十二指腸ポリープ合併率

胃または十二指腸にポリポーシスを合併していたものは13症例中8例(61.5%), このうち胃ポリポーシスのみ合併症例は1例のみで, 他の7例は胃・十二指腸にポリポーシスを合併していた(表1).

3. 癌化率

癌化率は男性7例中4例(57.0%), 女性6例中4例(66.7%)で, 平均癌化率は13例中8例, 61.5%であった(表2)年代別癌化例をみると, 20歳代から癌化がみられ, 40歳代以上では, 全例癌化していた(図1).

4. 癌化症例の概要

癌化症例8例についてみると, 局在では, 直腸5例, S状結腸2例, 上行結腸1例と, 直腸に多かった. 肉眼形態では, 1型3例, 2型3例, 3型2例であった. Stage分類では, Stage

表1 家族性大腸ポリポーシスにおける胃・十二指腸ポリポーシス合併症

		男		女	計
合併なし		2	3	5	(38.5%)
合併あり	胃	0	1	1	
	十二指腸	0	0	0	8 (61.5%)
	胃・十二指腸	5	2	7	
		7	6	13	(100%)

表2 家族性大腸ポリポーシスの癌化率

症 例		癌化率	癌化率 (%)
男	7	4	4 / 7 (57.0%)
女	6	4	4 / 6 (66.7%)
13		8	8 / 13 (61.5%)

表 3 家族性大腸ポリポーシス癌化症例

症 例	性	手術時年齢	癌局所	肉眼形態	stage 分類	予 後
1 T.M.	F	20	R (単発)	3	II (H ₀ P ₀ S ₁ N ₀)	死 (5 y 6 m)
2 M.Y.	M	36	S (単発)	1	IV (H ₀ P ₀ S ₂ N ₃)	死 (5 y 1 m)
3 T.O.	F	23	R (単発)	1	I (H ₀ P ₀ S ₀ N ₀)	生 (15 y 5 m)
4 F.A.	F	54	R (単発)	2	V (H ₀ P ₁ S ₂ N ₃)	死 (1 y 4 m)
5 N.I.	M	45	R (多発)	2	III (H ₀ P ₀ S ₂ N ₁)	生 (9 y 2 m)
6 K.H.	M	24	S (単発)	2	V (H ₁ P ₁ S ₃ N ₃)	死 (1 m)
7 A.M.	M	54	A (単発)	1	I (H ₀ P ₀ S ₀ N ₀)	生 (2 y 2 m)
8 K.I.	F	44	R (多発)	3	III (H ₀ P ₀ A ₁ N ₁)	生 (7 y 7 m)

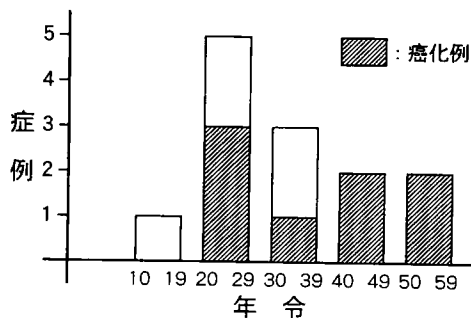


図 1 家族性大腸ポリポーシスの年代別癌化例

表 4 家族性大腸ポリポーシスの術式

1) 結腸部分切除	2例
2) 結腸部分切除・直腸切除術	3例
3) 全結腸切除・回腸直腸吻合術	2例
4) 全結腸切除・直腸粘膜剥去・回腸肛門吻合術	6例
計	13例

I 2例, Stage II 1例, Stage III 2例, Stage IV 1例, Stage V 2例で, 肝転移, 腹膜播種は少なく, 漿膜浸潤やリンパ節転移が多く認められた (表 3)。

5. 手術術式

13症例の家族性大腸ポリポーシスに対して施行された術式は, 結腸部分切除 2例, 結腸部分切除・直腸切除術 3例, 全結腸切除・回腸直腸吻合術 2例であり, 1980年からは根治術式である全結腸切除・直腸粘膜剥去・回腸肛門吻合術

が 6例に施行されていた (表 4)。

6. 家系図

罹患者の調査は, 発端者およびその家族から得た家族歴をもとにして, 家系図を作成した (図 2)。

考 察

家族性大腸ポリポーシスは, 大腸粘膜の全域にびまん性の腺腫であるポリープが少なくとも 100個以上多発し, 高い癌化率と家族性の発症が証明され, 大腸以外にも胃・十二指腸のポリープあるいは前頭骨, 下顎骨の骨腫など随伴性の病変がみられる疾患である。歴史的には, 1882年 Cripps が家族性の大腸ポリポーシス¹⁾を, また, 1890年, Handford が大腸癌を合併した本症の 1例を記載している²⁾。その後, Lochhart や Dukes の研究により, 大腸に無数の腺腫が発生し, 高率に癌化が起り, さらに常染色体優性遺伝による今日の家族性大腸ポリポーシス (Familial polyposis coli; FPC) の概念が確立する^{3,4,5)}。FPC に生じるポリープは組織学的には腺腫であることから, 近年は家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous coli; FAP) と呼ばれることが多く, 英国では Familial adenomatous polyposis という用語が多く使われている。

FPC 遺伝子に変異がある場合に患者として発症する。さらに患者の子供は, 約半数が変異 FPC 遺伝子を受継ぎ患者となる。本症は約 20,000 人出生に 1 人の頻度と推定され, また大腸癌全体の約 0.5% との記載もある⁶⁾。男女の差は理論的にはないはずであり, 教室における症例におい

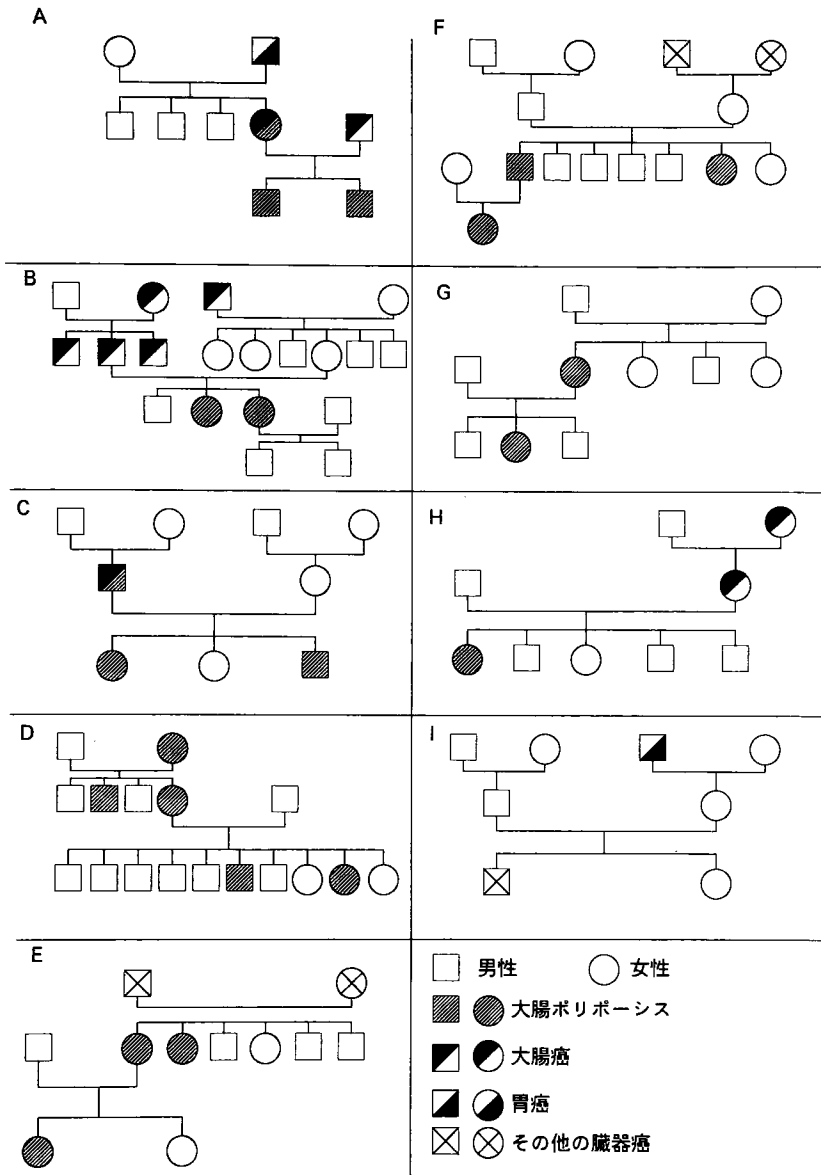


図2 家族性大腸ポリポーシス症例の家系図

ても著名な男女差はなかったが、由良によると、男：女 = 1.5 : 1 とやや男性に多いと報告されている⁷⁾。

本症の家族性に Cripps が気づき¹⁾、Dukes は 67%^{4,5)}、Moertel は 70%⁸⁾、宇都宮も 70%⁹⁾ に家族性が認められると報告している。ときに家族性が認められない症例も少なくなく、非家族性

または孤発性と呼ばれ、突然変異によるものとの説がある¹⁰⁾。しかし、詳細に調査すると家族性が判明するものが増加し、Dukes らの病理組織学的検討で両者の間に有意の差はなく、同一の疾患として扱ってさしつかえないとしている^{4,5)}。

癌の発生部位は S 字状結腸、直腸など左側で下部の大腸に多く、大腸癌の好発部位に一致し

ている。また、手術症例中の癌保有率は、阿保 72%¹¹⁾、楨 83%¹²⁾、Lockhart-mummary 75%³⁾と報告されており、教室の症例は 61.5%であった。ポリープの大きさと癌との関係は、1 cm 以下では 1%と少ないが、2 cm 以上になると 30%の高率に認められる⁷⁾。組織学的には、腺腫の悪性化と考えられ、30歳代をピークとして、放置すれば 100%に癌を併発し、死に至ると報告されている。本症の癌化年齢はポリポーシスを伴わない大腸癌に比し、10—20歳若年にみられ、20歳以下 29%、20歳代 37%、30歳代 48.1%に癌化がみられたと宇都宮は報告している¹³⁾。

若年者の場合、症状は出現しないことが多いが、悪化とともに通常の大腸癌と同じく、血便、便通異常を主訴とする。しかし、このような症状が出現したときは、すでに癌化していることが多く、腹部不快、腹痛、下痢、血便、貧血などの症状が重複したり、長時間続く場合は、若年者であっても、本症を疑う必要がある。また、近年上部消化管ポリポーシスの合併が多数報告されており、宇都宮によると、十二指腸腺腫が 90%以上、胃ポリープが 60—70%の頻度で合併するとしている¹⁴⁾。

本症の有効な治療法は大腸全摘出以外にない。本症患者の可能性がある場合には、若年時より定期的に検査を施行し、癌化する前、すなわち 20歳前後までに手術を受ける必要がある。現在、おもに用いられている術式は、(1) 全結腸切除、永久的回腸瘻造設、(2) 全結腸切除、回腸直腸吻合術、(3) 全結腸切除、直腸粘膜除去、回腸肛門吻合術である。肛門機能を残存させる方法は(2)、(3)であり、根治術式は(3)である^{15,16)}。患者の精神的負担と、水分の吸収面から少しでも大腸を残存すべきとする意見もあり、その因子としては、Hoxwerth は、(a) 直腸に癌がない、(b) 下部結腸ポリープの分布密度が低い、(c) 長期に渡る follow up が容易で、患者が協力的である、ことをあげている。

高発癌性遺伝性疾患である本症は、大腸癌のみならず全般の癌化の分子機構を解明する良いモデルとなっている。正常細胞から癌細胞に変化するまでには様々な遺伝子レベルでの変化が多段階に渡って関与する。本症は正常粘膜から

良性腫瘍である腺腫を經由して大腸癌に至るので、各段階にどのような変異があるかを解析することは、大腸癌のみならず、一般の発癌機構を理解する上で最適のモデルといえる。1987年、Bodmer と Leppert により、FPC 主遺伝子が第 5 染色体長腕 q21-22 に位置する DNA マーカー C11p11 (D5S71) と密接な連鎖を示すことが明らかにされた^{18,19)}。1988年、Khan は第 5 染色体 q22 にあるマーカー D5S37 との連鎖を証明し²⁰⁾、さらに Nakamura は第 5 染色体 q21-22 に位置する複数の DNA マーカーを用いた連鎖分析を施行し、C11p11 よりさらに原因遺伝子に近い DNA マーカー YN5.48 を報告した²¹⁾。

FPC の原因遺伝子が、本症の腫瘍発生機構においてどのような役割を演じ、また最終的に癌にいたるまでにはどのような遺伝子変化が関与しているのか、未だ明かではないが、笹月は以下のように推論している。FPC 主遺伝子の本来の機能は大腸粘膜の異常増殖の規制であり、対立遺伝子の欠損という量的減少により腺腫に変化し、さらに FPC 主遺伝子以外に正常対立遺伝子の欠損が加わると、大腸癌が発生するという仮説である²²⁾。

正常粘膜から腺腫、癌への進行を癌遺伝子の見地からみると、ras 遺伝子の点突然変異による活性化や、c-myc 遺伝子の発現増加、c-fos の発現減少が報告されている。したがって、FPC における大腸癌発生は、主遺伝子に加えて複数の癌遺伝子の活性化および癌抑制遺伝子の不活化との相互作用の結果と考えられる^{23,24,25)}。今後、遺伝子ウォーキングの手法により、FPC 遺伝子が単離できれば、その遺伝子をプローブすることにより直接的な DNA 診断はもとより、遺伝子治療も可能となり、その日は着実に近づいている。

結 論

1966年から1990年までの過去25年間における教室の家族性大腸ポリポーシス 9 家系 13 症例について臨床的検討を行い、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Cripps WH : Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Tras Path Soc London* (1882) **33**, 165—168.
- 2) Handford H : Disseminated polypi of the large intestine becoming malignant ; strictures (malignant adenoma) of the rectum and of the splenic flexure of the colon ; secondary growths in the liver. *Tras Path Soc London* (1890) **41**, 133—137.
- 3) Lockhart-mummery HE : The surgical treatment of familial polyposis of the colon. *Br J Surg* (1956) **43**, 476—481.
- 4) Dukes CE : Familial intestinal polyposis. *Ann Eugenics* (1952) **17**, 1—29.
- 5) Dukes CE : Cancer control in familial polyposis of the colon. *Dis Colon Rectum* (1958) **1**, 413—423.
- 6) Murata M, Utsunomiya J, Iwata T : Frequency of adenomatosis coli in Japan. *Jpn J Human Genet* (1981) **26**, 19—30.
- 7) 由良二郎 : 家族性大腸ポリポースについて. *外科治療* (1980) **40**, 361—368.
- 8) Moertel CG, Hill JR, Adson MA : Surgical management of multiple polyposis. *Arch Surg* (1970) **100**, 521—526.
- 9) 宇都宮譲二 : 家族性消化管ポリポースに関する研究. *日本医師会雑誌* (1976) **78**, 131—142.
- 10) Turell RB : *Diseases of the colon and anorectum* Vol. 2 W. B. Saunders Co. Philadelphia and London (1959).
- 11) 阿保 優 : 家族性大腸ポリポース. *大腸肛門誌* (1973) **26**, 157—167.
- 12) 槇 纒夫 : 家族性結腸ポリポースを中心として. *治療* (1966) **48**, 621—628.
- 13) 宇都宮譲二 : わが国における家族性大腸ポリポース症の現況 — 全国調査(1961, 1962)の集計 —. *日消病会誌* (1973) **70**, 707—726.
- 14) 宇都宮譲二, 馬來忠通, 岩間毅夫 : 家族性大腸ポリポースの胃病変. *日消病会誌* (1974) **71**, 86—95.
- 15) 宇都宮譲二, 松本正道, 太田昌資 : 回腸肛門吻合術の外科. *臨外* (1986) **39**, 1699—1710.
- 16) 宇都宮譲二, 山村武平, 太田昌資 : 全結腸切除, 直腸粘膜切除, 回腸肛門吻合術手術 (1987) **41**, 883—892.
- 17) Hoxwerth PL : Polyposis (adenomatosis) of the colon. *Surg* (1948) **24**, 188—211.
- 18) Bodmer WF, Baily CJ, Bodmer J : Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* (1987) **328**, 614—616.
- 19) Leppert M, Dobbs M, Scambler P : The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* (1987) **238**, 1411—1413.
- 20) Khan PM, Tops CMJ, Broek M : Close linkage of a high polymorphic marker (D5S37) to familial adenomatous polyposis (FAP) and confirmation of FAP localization on chromosome 5q21-22. *Hum Genet* (1988) **79**, 183—185.
- 21) Nakamura Y, Lathrop M, Leppert M : Localization of the Genetic Defects in Familial Adenomatous Polyposis with a small Region of Chromosome 5. *Am J Hum Genet* (1988) **43**, 638—644.
- 22) Okamoto M, Sasaki M, Sugio K, Sasazuki T : Loss of constitutional heterozygosity in colon carcinoma from patients with familial polyposis coli. *Nature* (1988) **331**, 273—277.
- 23) Vogelstein B, Fearon ER, Stanley R : Genetic alteration during colorectal tumor development. *N Engl J Med* (1988) **319**, 525—532.
- 24) Sugio K, Kurata S, Sasaki M, Sasazuki T : Differential expression of c-myc gene and c-fos gene in premalignant and malignant tissues from patients with familial polyposis coli. *Cancer Res* (1988)

- 48, 4855—4861.
- 25) Solomon E, Voss R, Hall V : Chromosome 5 allele loss in human coloractal carcinomas. *Nature* (1987) **328**, 616—619.

A report of thirteen cases of familial polyposis coli

**Kazuhiko WATANABE, Hiromi IWAGAKI,
Sadanori FUCHIMOTO, Shigeo SHIKI,
Nagahide MATUBARA, Yoshihiro AKAZAI,
Tetsuya WATANABE, Kiichi SUZAKI,
Fumihiro HAMADA, Akira GOUCHI,
Akio HIZUTA and Kunzo ORITA**

**First Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan
(Director : Prof. K. Orita)**

Familial polyposis coli (FPC) is an inherited nonsex linked mendelian dominant disease in which there exist at least 100 adenomatous polyps throughout the entire large bowel. Thirteen patients with FPC, of whom 7 were male and 6 female, visited our department between 1966 and 1990. The mean age of the patients was 33.5. Eight of the 13 patients (61.5%) had gastric and/or duodenal polyps, and eight of the 13 patients (61.5%) had colorectal carcinomas at admission. Colectomy with ileorectal anastomosis (IRA) was performed on 2 patients. The functional results were good bowel frequency, good sphincter control and lack of dietary restriction. Clinical experience tended to suggest that the risk of rectal cancer following IRA is extreme and unacceptable, although our two cases were still free of rectal cancer. Since 1980, the total colectomy with mucosal proctectomy and ileal pouch-anal anastomosis was the procedure of choice in our department. Good results were obtained on the six patients on whom this procedure was performed.