

家族性大腸腺腫症術後20年後に小腸癌を発症した1例

杉原雄策^{a*}, 川野誠司^a, 原田馨太^b, 高嶋志保^a,
竹井大介^b, 井口俊博^a, 高原政宏^a, 平岡佐規子^a,
母里淑子^c, 岸本浩行^c, 永坂岳司^c, 岡田裕之^a

岡山大学病院 ^a消化器内科, ^b光学医療診療部, ^c消化管外科

Adenocarcinoma in the jejunum 20 years after surgery for familial adenomatous polyposis

Yuusaku Sugihara^{a*}, Seiji Kawano^a, Keita Harada^b, Shiho Takashima^a,
Daisuke Takei^b, Toshihiro Inokuchi^a, Masahiro Takahara^a, Sakiko Hiraoka^a,
Yoshiko Mori^c, Hiroyuki Kishimoto^c, Takeshi Nagasaka^c, Hiroyuki Okada^a

Departments of ^aGastroenterology and Hepatology, ^cGastroenterological Surgery, ^bDivision of Endoscopy,
Okayama University Hospital, Okayama 700-8558, Japan

A 58-year-old Japanese man visited a local clinic for the evaluation of a stomachache. He was diagnosed with intestinal obstruction. His medical history included a proctocolectomy at the age of 38 years, due to familial adenomatous polyposis (FAP). He was referred to our institution, where he underwent a computed tomography examination and endoscopy of the small intestine. The pathological diagnosis was adenocarcinoma. No invasive or metastatic lesions were observed. Therefore, partial resection of the ileum with lymphadenectomy and reconstruction of the ileostomy were performed. Pathological examination revealed that the tumor was type 2, pT3 (SS), pN1, pPM0, pDM0, pRM0, INFb, ly1, v1, pEX0, PN0. Twenty-nine days after the surgery, the patient was diagnosed with lung metastasis and he underwent lung radiofrequency ablation. We suggest that long-term follow-up is necessary for patients after surgery for FAP, because of the risk of malignant disease developing in other organs.

キーワード：家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis), 小腸癌 (jejunal cancer),
小腸内視鏡検査 (small intestine endoscopy)

緒 言

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis; 以下, FAP) は本邦では発生頻度 1/10,000~17,000人で大腸に腺腫性ポリープを発生する常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。しかし, 小腸癌の発生は比較的稀である。今回我々は, FAPの予防的大腸全摘術を施行された20年後に小腸癌を発症した症例を経験したので報告をする。

症 例

症 例：58歳, 男性。

主 訴：腹痛, 嘔吐。

既往歴：胆石症, 腹膜癒痕ヘルニア。

家族歴：兄が大腸癌。

内服歴：サクナターゼ, ビフィズス菌, クエン酸 Na。

現病歴：平成X年FAPのため予防的大腸全摘出術を当院で施行され, その後近医で経過観察をされていた。手術から20年後に, 突然の腹痛および嘔吐が出現したため近医を受診し, 腸閉塞を疑われて当院当科に紹介受診となった。

飲酒歴：機会飲酒。

喫煙歴：なし。

身体所見：身長162cm, 体重60kg, BMI 22.1。Performance Status (PS) 0。腹部平坦で軟, 圧痛なし, 筋性防御なし。

血液検査所見：Hb 11.8 g/dl (MCV 72.9fL), Fe17μg/dlと低下を認めた。

CT (図1)：胃は著明に拡張し, トライツ靱帯より肛門側にかけて管腔内に突出する大きさ35mmのSOLを認めた。腹腔内リンパ節のあきらかな腫大は認めなかった。

大腸内視鏡検査：残存直腸に5mm以下の腺腫性ポリープが数個残存するのみであった。

経口ダブルバルーン小腸内視鏡検査 (図2)：トライツ靱帯付近に全周性に狭窄を伴う隆起性病変を認めた。隆起表面は正常粘膜に覆われ, 一部に, 発赤調の病変を認め, 上皮性腫瘍を疑い同部位から生検を施行したところ Group 5,

平成29年2月10日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7219 FAX：086-225-5991

E-mail：y.sugil17@gmail.com

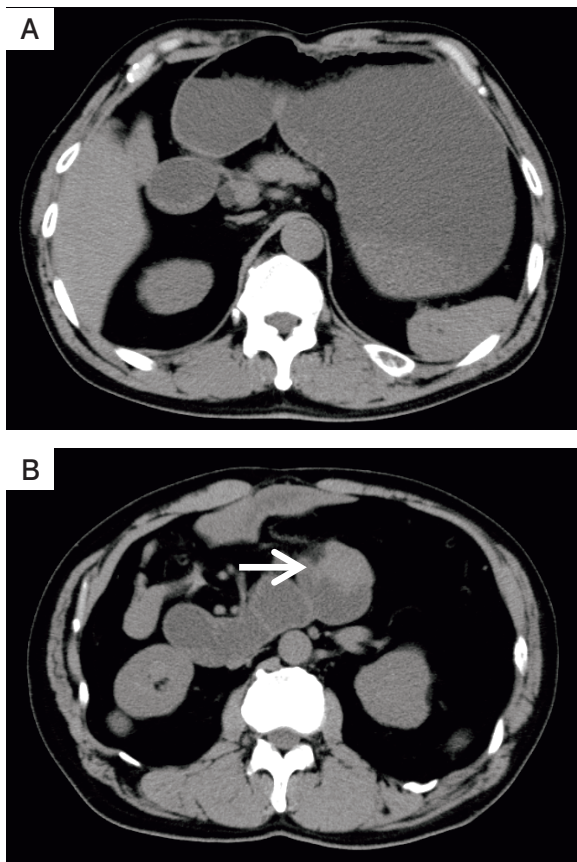


図1 腹部単純 CT 画像

A：胃は著明に拡張していた。B：トライツ靱帯より肛門側にかけて、管腔内に突出する大きさ35mmの SOL を認めた（白矢印）。腹腔内のリンパ節のあきらかな腫大は認めなかった。

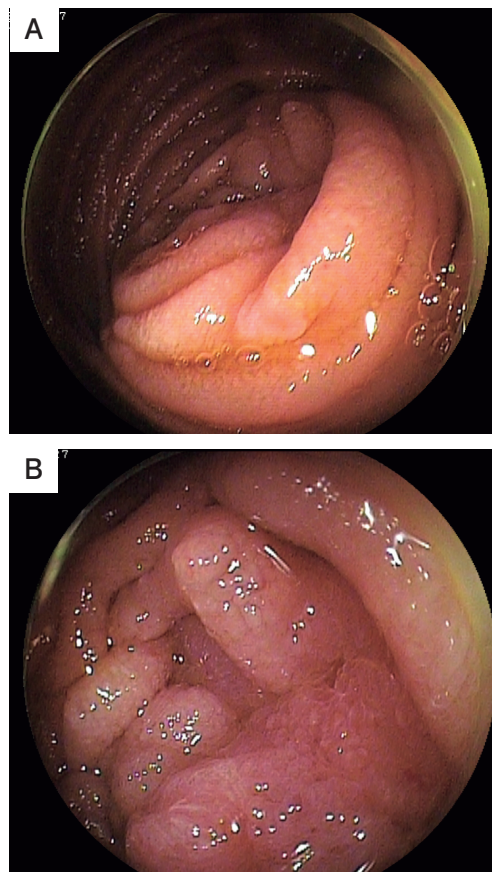


図2 小腸内視鏡検査画像

A：トライツ靱帯付近に全周性に狭窄を伴う隆起性病変を認めた。B：病変頂部の一部に上皮性腫瘍を疑う発赤調の病変を認めた。

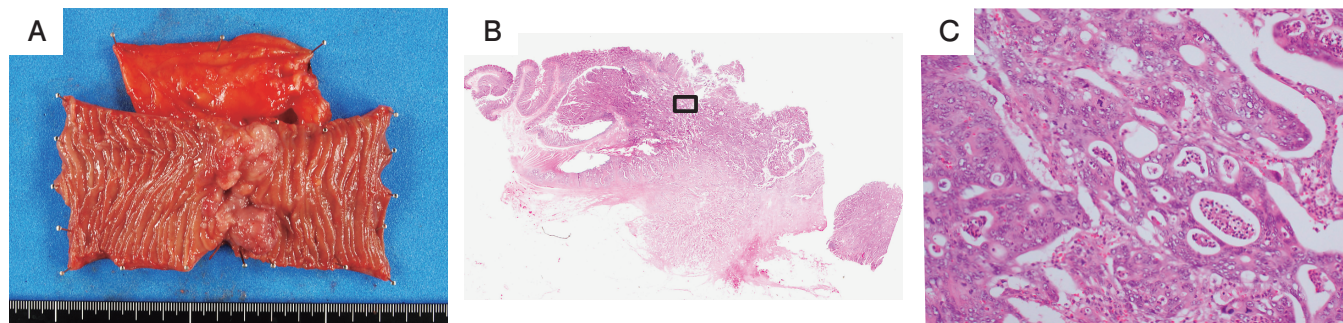


図3 病理所見

A：手術切除標本。上部空腸の35mm×45mm大の2型腫瘍であった。B：病理切片（低倍率）。H.E. 染色では病変は漿膜浸潤する腫瘍であった。（H.E. 染色；ルーベ像）C：病理切片（中倍率）。Bの拡大図中分化型腺癌であった。病理診断結果は type2, pT3 (SS), pN1, pPM0, pDM0, pRM0, tub2, INFb, ly1, v1, pEX0, PN0 であった。（H.E. 染色，対物×10）

adenocarcinoma の病理診断結果であった。十二指腸には他にも数mmの腺腫性ポリープが多数認められた。上記の所見から FAP に合併した小腸癌と診断をして腹腔鏡下小腸部分切除術および周囲リンパ節郭清を施行した。病理診断結果は type2, pT3 (SS), pN1, pPM0, pDM0, pRM0, tub2,

INFb, ly1, v1, pEX0, PN0, KRAS wild であった（図3）。

術後の経過は、術後29日目の CT で肺転移を指摘され、術後52日目から FOLFOX および bevacizumab を開始とした。その後140日目に肺転移巣に対して経皮的ラジオ波焼灼療法を施行した。現在も PS は0 のままで推移しており

化学療法を継続中である。

考 察

FAPは大腸に多数の腺腫性ポリープを発生する常染色体優性遺伝の腫瘍性疾患である。臨床上の最も重要な問題は、大腸癌の発症であり、その年齢別罹患率は男性16歳、女性13歳で1%に達し、23～30歳で10%に達する。予防的大腸摘出術は15～25歳の時期に行うことが良いとされる¹⁾。近年は腹腔鏡下で低侵襲かつ、直腸をほとんど残すことなく肛門機能を温存する手術が可能になっている。そのため、予防的大腸摘出術後の経過観察では、残存腸管がある症例は大腸癌の追跡を行うのはもちろんのこと、大腸以外の消化管に悪性腫瘍を生じる可能性も念頭において早期発見に努める必要がある。

FAPにおける悪性腫瘍の合併は、大腸以外の消化管では、胃癌や十二指腸乳頭部癌などが知られているが、小腸癌の発生数は比較的少なく、Jagelman ら²⁾は1,255例中6例(0.48%)、八重樫ら³⁾は1,564例中8例(0.51%)と報告している。一方で、FAPの患者における小腸癌の生涯発症率は5%とされ、一般人口と比較すると100倍の発生率であり、高リスクであるとされる⁴⁾。

FAPの予防的大腸摘出術後に発生した小腸癌の、本邦における報告を「FAP」と「小腸癌」をキーワードとして医学中央雑誌で検索したところ(会議録除く)、詳細な検討が可能であった症例は自験例を合わせて16例であった(表1)⁵⁻¹⁸⁾。平均年齢は52歳、男女比は9:7であった。初発症状は腫瘍を触知したものや血便など様々であるが、5例(31%)もの症例で無症状であった。悪性腫瘍の発生部位は回腸人工肛門部が最も多い結果であった。病理組織学的には、報告例は全て腺癌であり、大腸と同様に腺腫からの発癌であることが推測される。予防的大腸摘出後、小腸癌

発症までの期間は平均20年で最長は35年であった。Jagelman ら²⁾は予防的大腸全摘術を施行したのち平均22年で上部消化管癌が発症したと報告をしており、FAPにおいては予防的大腸摘出術施行後の長期経過における発癌例が散見される。

FAPから悪性腫瘍が発生する機序としては遺伝子異常が複数個、多段階的に蓄積される必要があるとされ、APC遺伝子は腫瘍形成の第一段階の変化を遺伝的に受け継いでいると考えられる¹⁹⁾。機械的、化学的、生物学的に生じる組織修復の修復機転の異常が先天的に存在し、それに種々の刺激や炎症が加わることにより組織の増殖性変化を生じて腫瘍形成をしているものと考えられている²⁰⁾。小腸でも口側に発癌が多いことは食事などの環境因子の暴露が誘因となっていることと推測され、ストーマでの発癌が多いことは管理上の機械的、化学的に刺激が発癌に関与しているものと考えられる。自験例においても空腸に発癌をきたしており環境因子の暴露の影響も推察される。

FAP患者の予防的大腸摘出術施行後における、悪性腫瘍早期発見のための定期的なスクリーニング検査は、上部消化管や残存直腸のみならず、小腸も長期にわたりフォローしていくことが重要と考えられる。本症例においても、FAPに対する予防的大腸摘出術の20年後に腸閉塞を発症し小腸癌を発見された。小腸癌に対して手術を施行されたがその後間もなく肺転移を発見され集学的治療を要している。本症例も予防的大腸摘出術後に小腸の定期的なスクリーニングを施行しておくべきであったと考えている。Spigelman ら²¹⁾は、FAP患者において、十二指腸癌が大腸癌につぐ予後因子であることを警告し、十二指腸病変の有無や病理組織学的所見に基づき発癌リスクを評価してスクリーニングの時期を決定すべきであると提唱している。空腸および回腸癌も十二指腸癌と同様の発癌経路であると推

表1 1996年から2015年まで本邦での家族性大腸腺腫症の大腸術後の小腸癌報告例

著者	報告年	年齢	性差	既往歴・併存症	初発症状	大腸手術術式	大腸術後併発癌発見までの期間(年)	発見契機・検査方法	部位
澤田ら ⁵⁾	1996	50	女	胃ポリープ 腹腔内デスマイオイド腫瘍	無症状	結腸全摘術・直腸低位前方切除術	14	上部消化管内視鏡	多発十二指腸癌
塩田ら ⁶⁾	1999	56	男	胃ポリープ	下血	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	17	小腸造影	十二指腸癌
秋山ら ⁷⁾	2000	62	女	胃ポリープ	心窩部痛	大腸全摘術・回腸-Jパウチ肛門吻合	4	側視鏡	胃癌・十二指腸乳頭部癌
Kashiwagi ら ⁸⁾	2000	21	女	なし	無症状	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	10	側視鏡	十二指腸癌
吉田ら ⁹⁾	2002	34	女	なし	腹痛	大腸全摘術・回腸-Jパウチ肛門吻合	8	腹部CT	小腸癌
Iizuka ら ¹⁰⁾	2002	55	男	なし	左背部痛	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	14	腹部CT	回腸人工肛門部癌
永橋ら ¹¹⁾	2008	60	男	胃癌	下腹部痛	結腸全摘術・回腸直腸吻合術	30	上部消化管内視鏡	十二指腸癌
木村ら ¹²⁾	2008	20代	男	なし	無症状	大腸全摘術	不明	上部消化管内視鏡	十二指腸乳頭部癌
星野ら ¹³⁾	2012	78	男	胃腺腫	血便	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	35	腹部CT	回腸人工肛門部癌
鈴木ら ¹⁴⁾	2012	65	女	卵巣嚢腫 早期胃癌	ストーマケア困難	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	17	腹部CT	回腸人工肛門部癌
鈴木ら ¹⁴⁾	2012	58	男	なし	ストーマ腫瘍	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	27	腹部CT	回腸人工肛門部癌
星野ら ¹⁵⁾	2013	57	女	後腹膜デスマイオイド腫瘍	上腹部腫瘍	大腸全摘術	26	腹部CT	十二指腸癌
村木ら ¹⁶⁾	2013	64	男	胃潰瘍	人工肛門部腫瘍	大腸全摘術・永久回腸人工肛門造設術	27	腹部CT	回腸人工肛門部癌
Ishida ら ¹⁷⁾	2013	52	女	なし	無症状	大腸全摘術	20	腹部CT	十二指腸癌
石橋ら ¹⁸⁾	2015	48	男	統合失調症	無症状	大腸全摘術・回腸囊肛門吻合術	28	上部消化管内視鏡	十二指腸癌 卵巣癌 子宮癌
自験例	2016	58	男	胆石症 腹壁瘻痕 ヘルニア	腹痛	結腸全摘術・回腸直腸吻合術	20	腹部CT	空腸癌

測されるが、これまでの症例の蓄積が乏しく、小腸スクリーニングの適切な時期や期間についての定まった見解はない。FAPの予防的大腸摘出後の小腸スクリーニングには、腹部超音波検査、腹部CTが有効であるとの報告²²⁾があるが、いずれも早期発見には不向きという問題点がある。近年小腸カプセル内視鏡検査が普及しており腫瘍性病変の早期発見に有用であるという報告が相次いでいる。またMatsumoto²³⁾らは大腸術後の41名のFAP患者に42回小腸カプセル内視鏡を施行し、停滞はなく安全に施行可能であったと報告している。腫瘍の早期発見に対する精度が高いことはもちろん、患者に対する侵襲性の低さ、繰り返し施行する場合の忍容性の面からも、FAPの患者の予防的大腸摘出後の小腸スクリーニングに有効であると期待される。FAPの患者においては、予防的大腸摘出術後においても、種々の検査を組み合わせ上部消化管、小腸、残存腸管に悪性腫瘍を生じる可能性を常に念頭において早期発見に努める必要がある。

結 語

FAPの予防的大腸摘出後20年後に小腸癌を認めた症例を1例経験した。FAP患者は生涯にわたり消化管に腫瘍性病変を来す可能性があり、予防的大腸摘出後の良好な長期予後維持のためには、残存腸管や上部消化管のみならず、小腸のスクリーニングが必要である。

本論文の要旨は第106回日本消化器病学会中国支部例会において発表した。

本論文内容に関連する著者の利益相反なし。

文 献

- 1) 中川一彦, 権藤延久, 藤原由規: 家族性大腸腺腫症. 外科治療 (2000) 82, 838-845.
- 2) Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJR: Upper Gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Lancet (1988) 21, 1149-1151.
- 3) 八重樫寛治, 岩間毅夫, 三島好雄: 家族性大腸ポリポシス. 日臨 (1991) 49, 2910-2916.
- 4) Vasen H, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, et al.: Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). Gut (2008) 57, 704-713.
- 5) 澤田 傑, 上坂克彦, 加藤知行, 森本剛史, 小寺泰弘, 他: 多発性十二指腸癌と腹腔内デスマイド腫瘍を併発した大腸腺腫症の1例. 日消外会誌 (1996) 29, 122-126.
- 6) 塩田撰成, 星野和義, 梶谷慎司, 万木英一, 阿部重郎, 他: 大腸全摘術施行後, 胃全摘術後に多発性十二指腸腺腫内癌を生じた家族性腺腫性ポリポシスの1例. 癌の臨床 (1999) 45, 237-241.
- 7) 秋山典夫, 石崎正壽, 田中司玄文, 藤田耕一郎: 家族性大腸選手術に大腸癌, 胃癌, 十二指腸乳頭部癌を合併した1例. 日消外会誌 (2000) 61, 1613-1617.
- 8) Kashiwagi H, Kanazawa K, Koizumi M, Shibusawa H, Spigelman A: Development of duodenal cancer in a patient with familial adenomatous polyposis. J Gastroenterol (2000) 35, 856-860.
- 9) 吉田 信, 河島秀昭, 原 隆志, 石後岡正弘, 榎山基矢, 他: 家族性大腸腺腫症の術後回腸瘻閉鎖部に発症した小腸癌の1例. 日消外会誌 (2002) 35, 1438-1442.
- 10) Iizuka T, Sawada T, Hayakawa K, Hashimoto M, Udagawa H, et al.: Successful Local Excision of Ileostomy Adenocarcinoma After Colectomy for Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case. Surg Today (2002) 32, 638-641.
- 11) 永橋昌幸, 土屋嘉昭, 野村達也, 梨本 篤, 藪崎 裕, 他: 十二指腸癌に対して脾頭温存十二指腸全摘術を施行した家族性大腸腺腫症の1例. 日消外会誌 (2000) 61, 28-33.
- 12) 木村 理, 平井一郎, 渡邊利広, 森谷敏幸, 高須直樹, 他: 家族性大腸腺腫症術後に発生した Vater 乳頭部癌に対して乳頭切除術を施行した1例. 胆道 (2008) 22, 732-735.
- 13) 星野伸晃, 加藤岳人, 平松和洋: 胃全摘23年後に十二指腸球部盲端に腺癌が発症した Gardner 症候群の1例. 日消外会誌 (2013) 46, 85-90.
- 14) 鈴木秀幸, 柴田 近, 三浦 康: FAPに対する大腸全摘後の永久回腸ストーマに発生した回腸癌の2例. 日消外会誌 (2012) 45, 451-458.
- 15) 星野伸晃, 加藤岳人, 平松和洋: 胃全摘後23年目に十二指腸球部盲端に腺癌が発症した Gardner 症候群の1例. 日消外会誌 (2013) 46, 85-90.
- 16) 村木 愛, 堀 明洋, 森岡 淳: 家族性大腸腺腫症に対する大腸全摘術後の回腸人工肛門部癌の1例. 日臨外会誌 (2013) 74, 2841-2845.
- 17) Ishida H, Kumamoto K, Amano K: Identification of APC Gene Mutations in Jejunal Carcinomas from a Patient with Familial Adenomatous Polyposis. Jpn J Clin Oncol (2013) 43, 929-934.
- 18) 石橋敬一郎, 渡辺雄一郎, 近範 泰: 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. Jpn J Cancer Chemother (2015) 42, 1715-1717.
- 19) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, et al.: Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med (1988) 319, 525-532.
- 20) 牛尾恭輔, 石堂達也, 中嶋秀磨, 宮川邦久, 石川 勉, 他: 臨床研究から明らかにしえた家族性大腸腺腫症の病態. 胃と腸 (1993) 28, 1305-1321.
- 21) Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, Nugent KP, Phillip RK, et al.: Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. J Clin Pathol (1994) 47, 709-710.
- 22) 新井賢一郎, 船橋公彦, 小池淳一, 栗原聰元, 塩川洋之, 他: 早期診断と治療において腹腔鏡補助下手術が有用であった原発性早期小腸癌の1例の本邦報告41例の文献的考察. 臨床と研究 (2013) 88, 108-113.
- 23) Matsumoto M, Nakajima T, Kakugawa Y, Sakamoto T, Kuribayashi S, et al.: Surveillance using capsule endoscopy is safe in post-colectomy patients with familial adenomatous polyposis: a prospective Japanese study. Fam Cancer (2016) 15, 75-83.