

遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020年版

JSCCR Guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary
Colorectal Cancer

大腸癌研究会 編

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

[20xx年xx月xx日 2020年版(第1刷)]

目次

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版」主な改訂点	x
-------------------------------	---

総論

1. 目的	x
2. 使用法	x
3. 作成法	x
4. 記載方法	x
5. 推奨の記載方法	x
6. 文献検索法	x
7. 改訂	x
8. 公開	x
9. 資金	x
10. 利益相反	x
11. ガイドライン委員会	x

各論

I. 遺伝性大腸癌の概要 (Outlines of Hereditary Colorectal Cancer)

1. 基本的事項	x
2. 診断	x
1) 診断の流れ	x
2) 遺伝学的検査	x
3) 遺伝カウンセリング	x

II. 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)

1. 概要	x
2. 診断	x
1) 診断の流れ	x
2) 腺腫密度による分類	x
3) 鑑別を要する疾患・病態	x
3. 随伴病変	x
1) FAP における大腸外随伴病変	x
2) 十二指腸腺腫・癌	x
3) デスマイオイド腫瘍	x
4. サーベイランスと治療	x
1) 大腸腺腫のサーベイランス	x

- 2) 大腸腺腫の治療 X
 - 3) 大腸癌の治療 X
 - 4) 大腸切除前に行う大腸外随伴病変に対する検査 X
 - 5) 大腸切除後のサーベイランス X
 - 6) 大腸外随伴病変に対するサーベイランス X
5. 家族（血縁者）への対応 X

Clinical Questions

- CQ1 : FAP において遺伝学的検査は推奨されるか? Xx
- CQ2 : FAP に対する上部消化管サーベイランスは推奨されるか? Xx
- CQ3 : FAP の十二指腸腺腫（乳頭部を除く）に膵温存手術 (Pancreas-sparing duodenectomy, PSD)は推奨されるか? Xx
- CQ4 : FAP 患者における症状のない腹腔内デスマイド腫瘍に対する外科的治療は推奨されるか? Xx
- CQ5 : FAP に対する予防的大腸全摘術は推奨されるか? Xx
- CQ6 : FAP に対する大腸全摘・回腸肛門（管）吻合術 (IPAA) において一時的回腸人工肛門造設は推奨されるか? Xx
- CQ7 : FAP に対する腹腔鏡下手術は推奨されるか? Xx
- CQ8 : FAP の大腸腺腫に対する化学予防は推奨されるか? Xx
- CQ9 : FAP 患者において消化管外病変のサーベイランスは推奨されるか? Xx
- CQ10 : FAP に対するカプセル内視鏡検査は推奨されるか? xx

III. リンチ症候群(Lynch syndrome) xx

- 1. 概要 X
- 2. 診断 X
 - 1) 診断の流れ X
 - 2) 鑑別を要する疾患 X
- 3. 治療 X
 - 1) 大腸癌の治療 X
 - 2) 大腸癌以外の関連腫瘍への対応 X
- 4. 術後のサーベイランス X
 - 1) 大腸多発癌のサーベイランスと腺腫の摘除 X
 - 2) 大腸癌以外の関連腫瘍のサーベイランス X
- 5. リンチ症候群であることが確定していない大腸癌患者への対応 xx
 - 1) 遺伝学的検査を実施していない場合 X
 - 2) 遺伝学的検査の結果が VUS であった場合 X
 - 3) リンチ症候群を強く疑う家族歴があるが遺伝学的検査で確定していない場合 . X

6. 遺伝カウンセリングと家族（血縁者）への対応・・・・・・・・・・ xx
- 1) リンチ症候群であることが確定している患者の家族（血縁者）への対応・ x
- 2) リンチ症候群が疑われるが，確定診断されていない患者の家族（血縁者）への対応・・・・・・・・ x

Clinical Questions

- CQ11：リンチ症候群の関連腫瘍に対し原因遺伝子ごとの異なるサーベイランスが推奨されるか？..... Xx
- CQ12：リンチ症候群では婦人科癌に対するサーベイランスは推奨されるか？ ... Xx
- CQ13：リンチ症候群では婦人科癌に対するリスク低減手術は推奨されるか？ xx
- CQ14：リンチ症候群を診断するために MSI や IHC のユニバーサルスクリーニングは推奨されるか？..... Xx
- CQ15：リンチ症候群では血縁者に対する遺伝学的検査は推奨されるか？..... Xx
- CQ16：リンチ症候群では初発大腸癌の術式として拡大手術（大腸全摘など）は推奨されるか？..... Xx
- CQ17：リンチ症候群では大腸癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？..... Xx
- CQ18：リンチ症候群の進行・再発大腸癌に対する化学療法は推奨されるか？..... Xx
- CQ19：リンチ症候群では進行・再発大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害剤は推奨されるか？..... Xx
- CQ20：リンチ症候群では発がんに対する生活習慣の改善は推奨されるか？..... Xx
- CQ21：リンチ症候群では発がんに対する化学予防（アスピリン）は推奨されるか？ Xx
- CQ22：リンチ症候群では下部消化管内視鏡サーベイランスは推奨されるか？..... xx

文献..... xx

付録..... xx

I. 家系図の書き方・読み方の原則..... xx

II. ゲノムバリエーションの記載法..... xx

III. 遺伝性大腸癌に関するサポート情報の入手法..... xx

資料..... xx

I. 家族性大腸腺腫症..... xx

II. リンチ症候群..... xx

索引..... xx

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版」主な改訂点

以下に、「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版」における 2016 年版からの主な改訂点を示す。2016 年版では各論が I. 家族性大腸腺腫症，II. リンチ症候群の 2 項目で構成されていたが，2020 年版では，I. 遺伝性大腸癌の概要，II. 家族性大腸腺腫症，III. リンチ症候群の 3 項目で構成されている。詳細は，本文の該当箇所を参照のこと。

以下に示した点に，文章の変更や Update が行われている。

I. 遺伝性大腸癌の概要

家族性大腸腺腫症，リンチ症候群以外の遺伝性大腸癌を含めた遺伝性大腸癌の概要を示し，診断から実際の診療にかかわる各疾患に共通する事項に関し，包括的に記載した。そのため，2016 年版では家族性大腸腺腫症，リンチ症候群の解説のなかで診断手順，発がんのメカニズム，遺伝カウンセリングと血縁者への対応等について，別々に記載されていたが，2020 年版ではそれらのアウトラインは I. 遺伝性大腸癌の概要にまとめて記載され，疾患特異的に重要な点については各々家族性大腸腺腫症，リンチ症候群の項目で説明が加えられている。

II. 家族性大腸腺腫症

1. 概要

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx ページ	図1:FAP における大腸癌発生のメカニズム	各論 I. 遺伝性大腸癌の概要と診療 1 概要[がん化のメカニズム]に移動，改編して記載した。
xx ページ	表 1： FAP 患者の死因とその割合	表 1 は削除し，本文[臨床像]に主要な死因の頻度を記載した。
xx, xx ページ	サイドメモ 1:ゲノムの変化の記載法，生殖細胞系列変異と体細胞変異，他。	「ゲノムの変化の記載法」は，付録 II. ゲノムバリエーションの記載法に移動し，改編して記載した。 その他の項目は各論 I. 遺伝性大腸癌の概要と診療に移動し，サイドメモ1として改編して記載した。
xx～xx ページ	図 2:FAP 診断のフローチャート	各論 I. 遺伝性大腸癌の概要と診療 1 診断 1) 診断の流れ に移動，改編して記載した。
xx ページ	サイドメモ 2:遺伝学的検査	各論 I. 遺伝性大腸癌の概要と診療 1 基本的事項 サイドメモ1に移動，改編して記載した。

xx ページ		新たなサイドメモ 2 として、「APC 関連ポリポーシス」および「GAPPS」を追記し、解説した。
--------	--	---

3. 随伴病変

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx～xx ページ	2.診断 3)随伴病変	項目のレベルを上げ、「3.随伴病変」とした。2016 年版において CQ に記載されていたものうち、十二指腸腺腫・癌は、[特徴]、[十二指腸腺腫の評価]、[サーベイランス]、[治療]について、デスマイド腫瘍は、[特徴]、[非外科的治療]、[外科的治療]、[Church の分類に基づいた腹腔内デスマイド腫瘍の治療]について改編して記載した。
xx ページ	サイドメモ 4	サイドメモ 6 に番号を変更し、「ガードナー症候群」の解説を削除した。
xx～xx ページ	CQ14	本文 3)デスマイド腫瘍にまとめ、薬物療法についてはサイドメモ 5 にまとめた。

4. サーベイランスと治療

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx～xx ページ	3.治療, 4.サーベイランス	4. サーベイランスと治療として、2016 年版においては CQ で扱っていた内容も含め、改編して記載した。
xx, xx ページ	CQ7	CQ7(xx ページ)を改編し、サイドメモ 8(xx ページ)で「手術と妊孕性・妊娠・出産」について解説した。
xx ページ	CQ9	CQ は削除し、サイドメモ 9 で「IRA 後の直腸癌の発生リスク」について解説した。

5. 家族(血縁者)への対応

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx～ xx ページ	本文	引用文献の改訂に準じて更新した。また、新たに[小児期の FAP]について記載した。

xx ページ		新たなサイドメモ 10:小児に対する遺伝学的検査と医療費助成制度:を追記し, 解説した。
--------	--	--

Clinical Questions

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
		すべての CQ は推奨を問う体裁に変更し, エビデンスレベルと推奨度を付加した。また, 引用文献の改訂に準じて更新した。
xx ページ	CQ1	引用文献の追加に準じた更新や表記の変更を行った。
xx ページ	CQ2	CQ を削除し, 本文 3.:サーベイランスと治療 に移動した。
xx ページ	CQ10:胃病変, CQ11: 十二指腸腺腫	新たな CQ2 として「FAP に対する上部消化管サーベイランスは推奨されるか?」について記載した。
xx ページ	CQ12:十二指腸乳頭 部腫瘍	新たな CQ3 として「十二指腸腺腫の脾温存術」について記載した。
xx ページ	CQ14:デスモイド腫 瘍の治療方針	新たな CQ4 として「デスモイド腫瘍の外科的治療」について記載した。
xx~xx ページ	CQ3:術式を選択する 際のポイント	新たな CQ5 として「予防的大腸全摘術」について記載し, サイドメモ 11「内視鏡的摘除」を新設した。
xx ページ	CQ5:予防的大腸切除 が推奨される年齢	CQ を削除し, 内容は本文「3.サーベイランスと治療」に移動した。
xx ページ	CQ4:一時的回腸人工 肛門	新たな CQ6 として「一時的回腸人工肛門」について記載した。
xx ページ	CQ6:FAP に対する 腹腔鏡下手術	新たな CQ7 として「腹腔鏡下手術」について記載した。
xx, xx ページ	CQ7:手術と妊孕性・妊 娠・出産	CQ7(xx ページ)を改編し, サイドメモ 8(xx ページ)で「手術と妊孕性・妊娠・出産」について解説した
xx ページ	CQ8	引用文献の追加に準じた更新や表記の変更を行った。
xx ページ	CQ9	CQ から削除し, サイドメモ 9 に移動した。
xx~xx ページ	CQ13	新たな CQ10 として「カプセル内視鏡」について記載した。

III. リンチ症候群

1. 概要

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx ページ	本文〔主な原因遺伝子〕	<i>EPCAM</i> 遺伝子を追記した。
	図 18「大腸癌発生のメカニズム」	各論 I. 遺伝性大腸癌の概要と診療 1 概要〔がん化のメカニズム〕に移動, 改編して記載した。
xx ページ	本文〔頻度〕	引用文献の改訂に準じて更新した。
xx ページ	サイドメモ 7 <i>EPCAM</i> 欠失 (49 ページ)	〔がん化のメカニズム〕に移動した。

2. 診断

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx ページ	図 19「リンチ症候群の診断手順」	図 21 に移動し, ユニバーサルスクリーニング, <i>MLHI</i> メチレーション検査, バリエーションのクラス分類を加えて修正した。
2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx ページ	サイドメモ 8: ユニバーサルスクリーニング	本文 1) 診断の流れ に移動し, 追記した。
xx ページ	CQ18 「大腸癌の病理組織学的所見」	本文 1) 診断の流れ に移動した。
xx ページ	図 21「MSI の解析例」	図 24 に移動し, プロメガパネルを用いた解析例に更新した。
xx - xx ページ	CQ20「スクリーニング検査」	本文 1) 診断の流れ Step2; MSI 検査 (x ページ), 免疫組織化学的染色 (xx ページ) およびサイドメモ 13: リンチ症候群のスクリーニング検査における MSI 検査の留意点, サイドメモ 14: MSI 検査の方法と結果の評価 に移動した。
xx ページ	サイドメモ 9: MSI 検査の方法と結果の評価	サイドメモ 14 に移動し, 記述を一部省略, プロメガパネルについて追記した。
xx ページ	CQ21 「免疫染色」	本文 免疫組織化学的染色 に移動した。
xx ページ	2016 年版表 11	2020 年版表 18 に移動した。
xx ページ	サイドメモ 10: 例外的な	サイドメモ 15 に移動した。

	染色結果	
xx～xx ページ	注2: <i>BRAF</i> V600E 変異の検索	本文 <i>BRAF</i> V600E 検査・ <i>MLH1</i> プロモーターメチル化検査 に移動し, <i>MLH1</i> プロモーターメチル化検査について追記した。
xx, xx ページ	サイドメモ 8: ムア・トレ症候群, ターコット症候群 (Type1), ユニバーサル・スクリーニング	サイドメモ 16 に移動し, Constitutional mismatch repair deficiency を追記した。ユニバーサル・スクリーニングは本文 (xx ページ) へ移動した。
xx ページ	本文 2) 鑑別を要する疾患	Lynch-like syndrome を追記した。

4. 術後のサーベイランス

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx ページ	本文 2) 大腸癌以外の関連腫瘍のサーベイランス	ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎関連腫瘍について追記し, 引用文献の改訂に準じて更新した。
xx ページ	表 9: リンチ症候群の主な関連腫瘍に対するサーベイランスの目安	表 19 に移動し, 引用文献を変更した。

5. リンチ症候群であることが確定していない大腸癌患者への対応

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx～xx ページ	本文 5. リンチ症候群であることが確定していない大腸癌患者への対応	本文 3 つの場合に分けて記載し, IHC 検査について追記した。
xx ページ	図 22: リンチ症候群であることが確定していない大腸癌患者への対応	図 27 に移動し, IHC 検査について追記した。

6. 遺伝カウンセリングと家族(血縁者)への対応

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx, xx ページ	本文	各論 I. 遺伝性大腸癌の概要と診療 xx ペー

		ジに一部を移動し、HP アドレスを追記した。
xx ページ	図 23：リンチ症候群であることが確定している患者の家族（血縁者）への対応	図 28 に移動し，“変異”を“病的バリエント”に修正した。

Clinical Questions

2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
		すべての CQ は推奨を問う体裁に変更し、エビデンスレベルと推奨度を付加した。また、引用文献の改訂に準じて更新した。
xx ページ	CQ17	CQ11に移動し、引用文献の改訂に準じて更新した。
xx ページ	表 10	表 20 に移動し、引用文献の改訂に準じて更新した。
xx ページ	CQ18:大腸癌の病理組織学的所見	本文 1)診断の流れ Step1 MSI-H 大腸癌に特徴的な病理組織学的所見 に移動した。
xx～xx ページ	CQ19:婦人科癌にどのように対応するか？	サーベイランスについては CQ12 に、リスク低減手術については CQ13に、分割して記載し、引用文献の改訂に準じて更新した。婦人科癌に対するリスク低減手術は「推奨度なし」とした。
xx～xx ページ	CQ20,21	本文 1)診断の流れ Step2:MSI 検査, 免疫組織化学的染色 および サイドメモ 13,14,15 に移動した。
xx ページ	サイドメモ 8：ユニバーサルスクリーニング	新たに CQ14 として「ユニバーサルスクリーニング」について記載した。
2020 年版ページ	2016 年版改訂箇所	改訂内容の要旨
xx～xx, xx ページ	CQ22,23, 24	各論 I-2:診断 2):遺伝学的検査 xx～xx ページに移動して詳記するとともに、一部は、新たな CQ15 として「血縁者に対する遺伝学的検査」について記載した。
xx ページ	CQ25	CQ16 に移動し、「初発大腸癌の術式として拡大手術は推奨されるか？」について記載した。

xx ページ	CQ26-1	CQ17 に移動し, 若干, 記載を修正した。
xx ~ xx ページ	CQ26-2	CQ18 に移動し, 引用文献の追加に準じて更新した。
xx ページ	サイドメモ 11 : MSI-H を示す腫瘍と抗 PD-1 抗体薬	サイドメモから削除し, 新たな CQ19 として「免疫 チェックポイント阻害剤」について詳述した。
xx ページ	CQ27	CQ20 に移動し, 引用文献の追加に準じた更新 や表記の変更を行った。
xx~xx ページ	CQ28	CQ21 に移動し, 引用文献の追加に準じた更新 や表記の変更を行った。
xx ページ	CQ29	CQ22 に移動し, 引用文献の追加に準じた更新 や表記の変更を行った。

総論

1 目的

本邦において大腸癌の罹患者数は増加の一途をたどっており、最も身近ながんの一つとして社会的関心が高い。大部分の大腸癌は生活習慣、環境因子、加齢などの影響により、大腸粘膜や腺腫に遺伝子バリエーションが蓄積して発生すると考えられている（散発性大腸癌）。全大腸癌の20～30%は血縁者に多発（家族集積性）することから家族性大腸癌と呼称されることもある。家族集積性の有無にかかわらず、大腸癌のおよそ5%未満では原因遺伝子が明らかにされており、遺伝性大腸癌と総称される。遺伝性大腸癌は、若年発症、同時性・異時性発がん、他臓器の重複がんを合併しやすい等の傾向があり、散発性大腸癌とは異なる対応が必要である。しかしながら、遺伝性大腸癌に対する一般臨床家の認知度は必ずしも高くない。

遺伝性大腸癌の代表的疾患として家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis）とリンチ症候群が挙げられる。家族性大腸腺腫症は大腸粘膜に通常100個以上の腺腫が発生するため、診断される機会が多い。一方、リンチ症候群は遺伝性大腸癌のなかでは最も頻度が高い疾患であるが、比較的臨床的特徴に乏しく、日常診療で見逃されている可能性が高い。また、リンチ症候群はかつて遺伝性非ポリポシス大腸癌（hereditary non-polyposis colorectal cancer：HNPCC）とも呼称され、その疾患概念や診断基準は研究の歴史とともに変遷を遂げており、臨床現場において混乱を招いている可能性がある。

このような状況のなかで、「遺伝性大腸癌診療ガイドライン2020年版」（以下、本ガイドライン）は、下記の4項目を目的として作成された。

- (1) 遺伝性大腸癌の疾患概念について理解を深めること
- (2) 遺伝性大腸癌の診断とサーベイランスを含む治療方針を示すこと
- (3) 遺伝性疾患という特殊性に起因する患者および家族（血縁者）の心理社会的負担への配慮と支援の重要性を示すこと
- (4) 一般に公開し、医療者と患者の相互理解を深めること

尚、リンチ症候群については、発生する腫瘍の多様性からは”遺伝性大腸癌診療ガイドライン“としてまとめることは最も適切な形式ではないとも考えられる。この点に関しては、本ガイドライン作成の現在までの経緯もあり、今後の検討・改訂に委ねることとする。

2 使用法

本ガイドラインは、臨床現場において遺伝性大腸癌の診療を実践する際のツールとして利用することができる。具体的には、個々の患者の診断・治療およびサーベイランス、あるいは患者および家族に対するインフォームド・コンセントの場で利用できる。本ガイドラインの記載内容については大腸癌研究会が責任

を負うものとするが、個々の診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属すべきもので、大腸癌研究会および本ガイドライン委員会は責任を負わない。

3 対象

家族性大腸腺腫症とリンチ症候群および関連する疾患の診療に従事する医師および医療関係者を対象とする。

4 作成法

1) 作成の経緯

大腸癌研究会の家族性大腸癌委員会のプロジェクトとして「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」の作成が計画され、2012年7月に「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012年版」が刊行された。その後、特にリンチ症候群に関し、海外から多くの新知見や診療ガイドラインが公表された。また、家族性大腸癌委員会では大腸癌研究会のプロジェクト研究として行われた「家族性大腸腺腫症に関する後方視的多施設共同研究」や「HNPCCの登録と遺伝子解析（第2次研究）」のデータ解析が行われ、新知見を得ることができた。このような状況のなかで、わが国では専門施設を中心とした遺伝子診療部等の設置とともに遺伝性腫瘍への社会の関心が高まっている。以上の点を踏まえ、2016年11月に「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版」を刊行するに至った。その後、がんゲノム医療の臨床実装や免疫チェックポイント阻害薬の承認などの医療環境の変化を踏まえ、2019年1月に「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版」の改定作業が開始された。多くの会議を経て改定版の原案が作成され、2020年1月の第92回大腸癌研究会で公聴会を開催し、その後大腸癌研究会のホームページでパブリックコメントを募集し、広く意見を求めた。それらを参考に修正を加え、評価委員会に提出した。評価委員会の意見を参考にさらに修正を加え2020年7月に「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020年版」（本ガイドライン）を刊行するに至った。

本ガイドラインの作成においては科学的根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の概念に則した作成法を採用するように努めた。しかし、遺伝性大腸癌は頻度が低く、高いエビデンスレベルの研究を構築することは容易ではない。このように十分なエビデンスが存在しない領域についても、文献で得られた情報をもとに、わが国の医療保険制度や臨床現場の実情にも配慮し、作成委員のコンセンサスに基づいて作成された。また、遺伝性大腸癌の特殊性を考慮し、日本遺伝性腫瘍学会ならびに患者会からも作成委員が加わった。作成委員の構成としては、内科、外科、婦人科、小児科、病理、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、看護の専門家のほかに、患者会の代表も加わった。

2) 作成の原則

本ガイドラインは、遺伝性大腸癌の診断、治療、サーベイランス等を含めた診療方針の理解を助けるために、各診療方針の根拠を示すが、各治療法の技術的問題には立ち入らない。

3) 記載方法

まず遺伝性大腸癌の概要と診療に関し、解説した。ついで遺伝性大腸癌のなかで頻度が高い家族性大腸腺腫症とリンチ症候群を取り上げた。これらの疾患の概要、診断、治療、サーベイランスについて、フローチャートや図表を多用しつつ記載した。遺伝性大腸癌の特殊性から、疾患の特徴や用語の正しい理解を深めるために、サイドメモのなかでわかりやすい解説を付加することに努めた。また、ガイドライン作成委員の合議のもと、議論の余地のある課題を **clinical question (CQ)** として取り上げ推奨文とともに解説文を併記した。

CQ に用いる表現は、明瞭で、あいまいでないように努めた。CQ の解説においては、理解しやすく過不足のない長さであることを重視した。多数の臨床試験に言及する場合には、研究結果に関する具体的な数値等の記載は適宜簡略化した。推奨を決定する根拠となる研究デザインについては、メタアナリシス、ランダム化比較試験、観察研究等、可能な限り明記した。

大腸癌研究会の多施設共同研究で得られた家族性大腸腺腫症およびリンチ症候群に関するデータを資料として掲載した。また、遺伝性腫瘍の理解に必要な家系図の書き方・読み方、ゲノムバリアントの記載法、および患者サポート情報を付録として掲載した。

4) CQ のエビデンスレベルならびに推奨の記載

CQ に対する推奨文には、エビデンス分類と本ガイドライン作成委員のコンセンサスに基づいて作成した推奨度を可能な限り付した。

エビデンスのレベル

CQ に関する文献を網羅的に収集し、CQ が含む重大なアウトカムに関して個々の論文が提示するエビデンスを研究デザインでグループ分けし、「大腸癌治療ガイドライン 2019 年版¹⁾と同様に、GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システム²⁾に従って文献レベル・エビデンス総体を評価し、最終的に CQ のエビデンスレベルを決定した。すなわちエビデンスレベルは、「A: 効果の推定値に強く確信がある」、「B: 効果の推定値に中程度の確信がある」、「C: 効果の推定値に対する確信は限定的である」、「D: 効果の推定値がほとんど確信できない」の4段階で記載した (表 1)。

エビデンスレベルA（高）：	効果の推定値に強く確信がある。
エビデンスレベルB（中）：	効果の推定値に中程度の確信がある。 真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
エビデンスレベルC（低）：	効果の推定値に対する確信は限定的である。 真の効果は、効果の推定値と実質的に異なるかもしれない。
エビデンスレベルD（非常に低）：	効果の推定値がほとんど確信できない。 真の効果は、効果の推定値と実質的におおよそ異なりそうである。

推奨の強さ

上記の作業によって得られたアウトカムとエビデンスレベルをもとに推奨文案を作成し、ガイドライン作成委員によるコンセンサス会議において推奨文案を評価した。CQ本文においては決定した推奨を直截に表現し、多様な表現を排除した。推奨の強さは、推奨文案について、①エビデンスの確かさ、②患者の嗜好、③益と害、④コストの4項目に分けて評価し、Grade Grid法²⁾に準じた投票により決定した。推奨の強さは、「行うことを強く推奨する」「行うことを弱く推奨する」「行わないことを弱く推奨する」「行わないことを強く推奨する」「推奨なし（推奨度がつけられない）」で記載した（表2）。

なお、患者会の代表も会議の中で自由に意見を述べたうえで、CQの投票にも参加した。

推奨度	
1（強い推奨）	”実施する”ことを強く推奨する。
	”実施しない”ことを強く推奨する。
2（弱い推奨）	”実施する”ことを弱く推奨する。
	”実施しない”ことを弱く推奨する。

[投票方法]

1. 下記の5つの選択肢から1つを選び投票
 - ① 「行うことを強く推奨する」
 - ② 「行うことを弱く推奨する」
 - ③ 「行わないことを弱く推奨する」

- ④ 「行わないことを強く推奨する」
 - ⑤ 「推奨なし（推奨度がつけられない）」
2. 1回目の投票で、①～⑤のいずれかに、全体の70%以上の投票が一致すれば、そのまま決定した。
- この条件に該当しない場合、
- ・①+②が50%を超え、③+④が20%を超えていない場合、「行うことを推奨する」
 - ・③+④が50%を超え、①+②が20%を超えていない場合、「行わないことを弱く推奨する」、に決定した。
3. 1回目の投票では2の条件をいずれも満たさなかった場合には、「合意に至らなかった」として、投票結果を開示しつつ日本の医療状況を加味した再協議を行い、再投票を行った。
4. 2回目の投票でも合意に至らなかった場合には、「推奨なし」とした。
- 患者会の代表も会議の中で自由に意見を述べたうえで、CQの投票にも参加した。

6 文献検索法

前版までの採択文献に加える最新の文献を収集するため CQ ごとに検索式を作成、PubMed と医学中央雑誌 Web 版を検索データベースとし、2015 年 9 月から 2019 年 2 月までの英語および日本語の文献を系統的に検索した。前版までの文献と合わせて 28,258 件（家族性大腸腺腫症：日本語 1,447 件；英語 8,537 件、リンチ症候群：日本語 1,271 件；英語 17,003 件）の抄録付き文献リストから論文を選択し、用手検索の論文を追加した後、全文を批判的に吟味した。また、2019 年 3 月以降に公表された重要な文献については、十分吟味した上で、採用した。

7 改訂

本ガイドラインは、原則として 4 年を目途に、大腸癌研究会の大腸癌ガイドライン委員会および遺伝性大腸癌委員会を中心組織とし、日本遺伝性腫瘍学会の協力を得て改訂を行う。ただし、診療方針に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合には、改訂に先んじて速報を出すなどの対応を考慮する。

8 公開

本ガイドラインが日本全国の診療現場で広く利用されるために、小冊子として出版し、大腸癌研究会などのホームページでも公開する。

9 資金

本ガイドラインの作成に要した資金は大腸癌研究会の支援によるものであり、その他の組織や企業からの支援は一切受けていない。

10 利益相反

遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員ならびに評価委員の自己申告により利益相反 (Conflict of interest, COI) の状況を確認した結果、申告された企業は下記の如くである。

株式会社アイコン・ジャパン、秋田住友ベークライト株式会社、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アッヴィ合同会社、アルフレッサファーマ株式会社、EAファーマ株式会社、インテュイティブサージカル合同会社、エーザイ株式会社、株式会社MRP、株式会社MSD、小野薬品工業株式会社、オリンパス株式会社、カイゲンファーマ株式会社、川澄化学工業株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、コビディエンジャパン株式会社、サノフィ、シスメックス株式会社、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社、株式会社スリー・ディー・マトリックス、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、大鵬薬品工業株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、バイエル薬品株式会社、パレクセル・インターナショナル株式会社、ファイザー株式会社、株式会社ファルコバイオシステムズ、富士フイルム株式会社、富士フイルムメディカル株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、メルクバイオフファーマ株式会社、メルクバイオフファーマ株式会社、株式会社ヤクルト本社

CQ 全てにおいて、議長 (委員長) を除く全員が投票した。ただし、経済的 COI について申告を行い、COI のある委員は当該 CQ の投票を棄権した。CQ に対する学術的 COI を有する委員はいなかった。

11 ガイドライン委員会

遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会

委員長

富田 尚 裕 兵庫医科大学外科学講座 下部消化管外科 [外科]

編集責任者

石田 秀 行 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科 [外科]

家族性大腸腺腫症責任者

山口 達 郎 がん・感染症センター都立駒込病院外科 [外科]

リンチ症候群責任者

田中屋宏爾 国立病院機構岩国医療センター外科〔外科〕

委員（五十音順）

赤木 究 埼玉県立がんセンター腫瘍診断・予防科〔遺伝子診断・遺伝カウンセリング〕

石川 秀樹 京都府立医科大学分子標的予防医学・医療法人いちょう会石川消化器内科
〔内科〕

川崎 優子 兵庫県立大学 看護学部〔看護〕

隈元 謙介 香川大学医学部消化器外科〔外科〕

下平 秀樹 東北医科薬科大学腫瘍内科〔内科〕

関根 茂樹 国立がん研究センター中央病院病理科〔病理〕

高山 哲治 徳島大学医学部消化器内科〔内科〕

田中 敏明 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学腫瘍外科〔外科〕

田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科〔遺伝子診断・遺伝カウンセリング〕

田村智英子 FMC 東京クリニック〔遺伝カウンセリング〕

千野 晶子 がん研有明病院消化器内科内視鏡診療部〔内視鏡〕

土井 悟 ハーモニー・ライン代表〔患者会〕

中島 健 がん研有明病院 遺伝子診療部〔内視鏡〕

中山 佳子 信州大学医学部小児医学教室〔小児科〕

長谷川博俊 東京歯科大学市川総合病院 外科学講座〔外科〕

檜井 孝夫 広島大学病院遺伝子診療科〔外科〕

平沢 晃 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座
〔婦人科〕

宮倉 安幸 自治医科大学医学部総合医学第2講座（一般・消化器外科）〔外科〕

大腸癌治療ガイドライン作成委員会

委員長

橋口陽二郎 帝京大学外科学講座〔外科〕

薬物療法領域責任者

山口 研成 がん研有明病院消化器化学療法科〔内科〕

内視鏡領域責任者

斎藤 豊 国立がん研究センター中央病院内視鏡科〔内視鏡〕

外科領域責任者

金光 幸秀 国立がん研究センター中央病院大腸外科〔外科〕

放射線領域責任者

唐沢 克之 東京都立駒込病院放射線治療科〔放射線〕

病理領域責任者

味岡 洋一 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野，分子・病態病理学

分野〔病理〕

委員（五十音順）

- 石川 敏 昭 東京医科歯科大学大学院総合外科学分野〔内科〕
石黒めぐみ 東京医科歯科大学大学院応用腫瘍学講座〔外科〕
石原聡一郎 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学腫瘍外科〔外科〕
上野 秀 樹 防衛医科大学校外科学講座〔外科〕
上原 圭 介 名古屋大学大学院腫瘍外科学〔外科〕
岡 志 郎 広島大学病院消化器・代謝内科〔内視鏡〕
加藤 健 志 国立病院機構大阪医療センター下部消化管外科〔内科〕
絹 笠 祐 介 静岡県立静岡がんセンター大腸外科〔外科〕
塩 澤 学 神奈川県立がんセンター消化器外科〔外科〕
篠 崎 英 司 がん研有明病院消化器化学療法科〔内科〕
谷 口 浩 也 国立がん研究センター東病院消化器内科〔内科〕
中 島 貴 子 聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座〔内科〕
長谷川 潔 東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学肝胆膵外科〔外科〕
堀 田 欣 一 静岡県立静岡がんセンター内視鏡科〔内視鏡〕
松 田 圭 二 帝京大学外科学講座〔外科〕
村 田 幸 平 関西労災病院外科〔外科〕
室 伏 景 子 筑波大学附属病院放射線腫瘍科〔放射線〕
森 田 智 視 京都大学大学院医学系研究科医学統計生物情報学〔統計学〕
山崎健太郎 静岡県立静岡がんセンター消化器内科〔内科〕
吉 田 雅 博 国際医療福祉大学臨床医学研究センター化学療法研究所附属病院〔ガイド
ライン作成方法論〕

アドバイザー

- 吉野 孝之 国立がん研究センター東病院消化管内科〔内科〕

協力者

- 小林 宏 寿 帝京大学医学附属溝の口病院外科〔外科〕
小澤 毅 士 帝京大学外科学講座〔外科〕
山口直比古 聖隷佐倉市民病院図書室〔司書〕

ガイドライン評価委員会

委員長

- 板橋 道 朗 東京女子医科大学 消化器・一般外科〔外科〕

委員（五十音順）

植竹宏之 東京医科歯科大学 消化器化学療法外科 [外科/内科]
坂巻顕太郎 横浜市立大学 データサイエンス推進センター [統計]
佐野圭二 帝京大学 肝胆膵外科 [外科]
島田安博 高知医療センター腫瘍内科 [内科]
田中信治 広島大学大学院医歯薬保健学研究科内視鏡医学・病院 内視鏡診療科
〔内視鏡〕
山口茂樹 埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター 下部消化管外科
〔外科〕

協力学会

日本遺伝性腫瘍学会（理事長 富田尚裕）

各 論

I . 遺伝性大腸癌の概要

(Outlines of Hereditary Colorectal Cancer)

1 基本的事項

- ・ 遺伝性大腸癌の占める割合は，全大腸癌の約 5%である。大腸癌患者の約 30%は遺伝的素因があると考えられている。
- ・ 原因遺伝子が同定されている代表的な遺伝性大腸癌として，家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis: FAP) やリンチ症候群がある。原因遺伝子によって，大腸癌発症リスクが異なり，合併する腫瘍の種類や頻度もさまざまである。
- ・ FAP やリンチ症候群などの常染色体優性遺伝形式をとる大腸癌の発症では，原因遺伝子の片側のアレルに先天的に病的バリエント (サイドメモ 1：バリエント，生殖細胞系列バリエントと体細胞バリエント) を有している状態に，対側のアレルにも機能喪失を引き起こす変化が two-hit として大腸の上皮細胞に後天的に加わることでがん化すると考えられている。

〔定義〕

- 生殖細胞系列において原因遺伝子の病的バリエントが検出されている大腸癌であれば，家族集積性に関係なく遺伝性大腸癌と定義される。遺伝性大腸癌の代表的な疾患は，FAP やリンチ症候群である。
- 家族性に集積を認める大腸癌の中には，原因遺伝子の病的バリエントが見つからないこともある (各論 II：家族性大腸腺腫症-2-2)：家族性大腸癌タイプ X 参照)。

〔頻度〕

全大腸癌の約 30%^{3,4)}は，遺伝的素因のある大腸癌と考えられている (図 1)。遺伝性大腸癌の全大腸癌に占める割合は，約 5%⁵⁾である。

- リンチ症候群の全大腸癌に占める頻度は，これまで欧米の報告では 2~4%^{6,7)}と推定されている。
- 近年の全大腸癌を対象としたマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI) 検査，もしくはミスマッチ修復タンパクの免疫染色によるユニバーサルスクリーニング (各論 III：リンチ症候群-2-1)：診断の流れ) から遺伝学的検査 (サイドメモ 1：遺伝学的検査) を行った結果，欧米から 2.4~3.7%^{8,9)}，本邦からも 1%未満^{10,11)}と報告されている。
- FAP は全大腸癌患者の 1%未満¹²⁾であると推定されているが，正確な頻度は不明である。

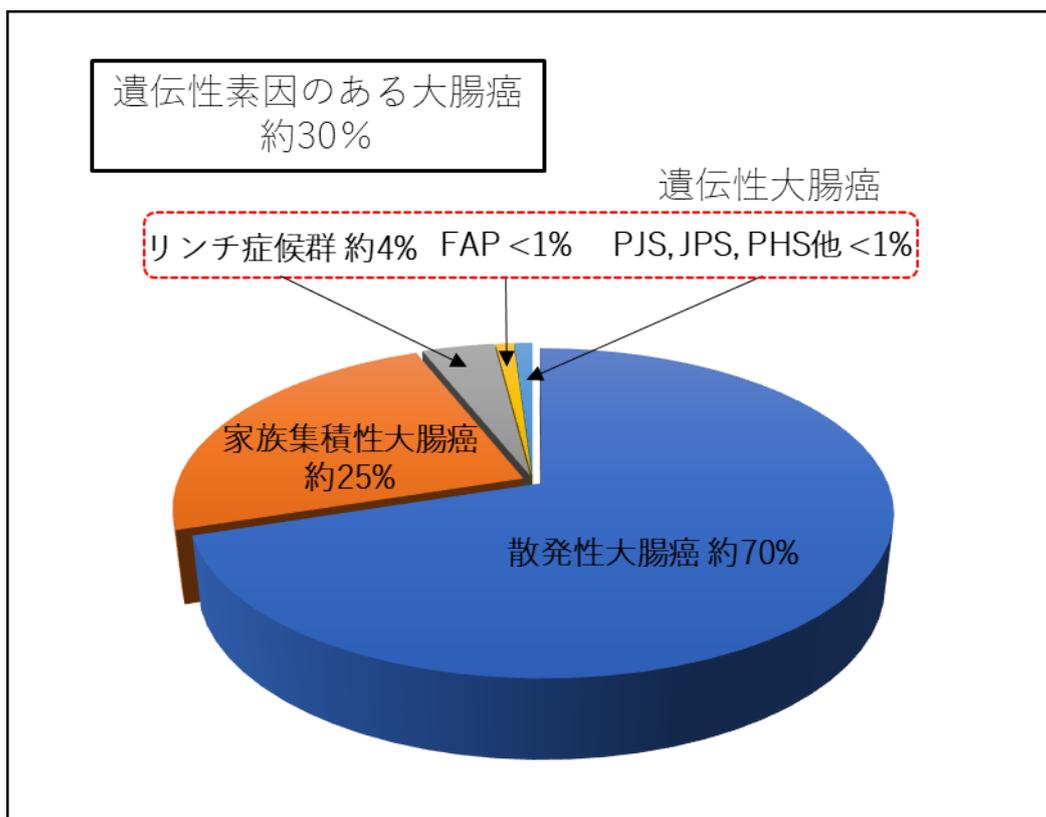


図1 全大腸癌における遺伝性素因のある大腸癌の割合

PJS: Peutz-Jeghers 症候群, JPS: 若年性ポリポージス症候群, PHS: PTEN/過誤腫 (Cowden) 症候群

〔主な疾患〕

- 遺伝性大腸癌の代表的な疾患 (表3) のうち, FAP, ポリメラーゼ校正関連ポリポージス (PPAP), リンチ症候群, Peutz-Jeghers 症候群 (PJS), 若年性ポリポージス症候群 (JPS), PTEN/過誤腫 (Cowden) 症候群 (PHS), Li-Fraumeni 症候群 (LFS) は, 常染色体優性遺伝形式である。MUTYH 関連ポリポージス (MAP), MSH3 関連ポリポージス, NTHL1 関連ポリポージスは, 常染色体劣性遺伝形式をとる。
- FAP を除くポリポージスの大腸ポリープ数は, だいたい 10 個以上 100 個未満である。また, リンチ症候群や LFS の大腸ポリープ数は, 数個以内であることが多い。PJS, JPS, CS の大腸ポリープ数は 0 個~数十個程度であり, ポリープの組織型は過誤腫で各疾患に特徴的な形態を示す。
- 大腸癌発症リスクは, 疾患により異なるが, FAP は浸透率 (サイドメモ1: 浸透率) がほぼ 100% である。リンチ症候群は, 原因となるミスマッチ修復遺伝子によって大腸癌発症リスクが異なり¹³⁾, 女性においては, 大腸癌と同程度の頻度で子宮内膜癌も発症する¹⁴⁾。また, リンチ症候群関連腫瘍

として様々な部位の腫瘍を発症することが知られているので診療科横断的な連携も重要である。

- リンチ症候群と **LFS** を除く遺伝性大腸癌については、大腸ポリポーシス以外に胃や十二指腸にもポリープが多発する傾向がある。

〔がん化のメカニズム〕

- 代表的な遺伝性大腸癌とその原因遺伝子は表 3 の通りである。これら疾患の原因遺伝子は、*APC*, *TP53*, *PTEN*, *SMAD4* などのがん抑制遺伝子群と塩基のミスマッチや塩基置換関連の修復遺伝子群に大別される。Knudson により提唱された two-hit 理論¹⁶⁾に基づいて、原因遺伝子の両アレルに病的バリエーションを持つことで本来のタンパクの働きが失われることによりがん化を促すことになる。常染色体優性遺伝形式を呈する遺伝性大腸癌の場合、すでに片方のアレルに生殖細胞系列の病的バリエーション (first-hit) があり、さらに、もう一方のアレルに LOH (loss of heterozygosity) (サイドメモ 1: ヘテロ接合性の消失) や新たな病的バリエーション等の後天的な変化が起きると (second-hit), 散発性の大腸癌よりも早期にがん化しやすいと考えられる (図 2)。FAP の場合、two-hit 目の体細胞におけるバリエーションが大腸の上皮細胞に加わると、異常腺窩巢 (aberrant crypt foci : ACF) (サイドメモ 1: 異常腺窩巢) が発生すると考えられている¹⁷⁾。

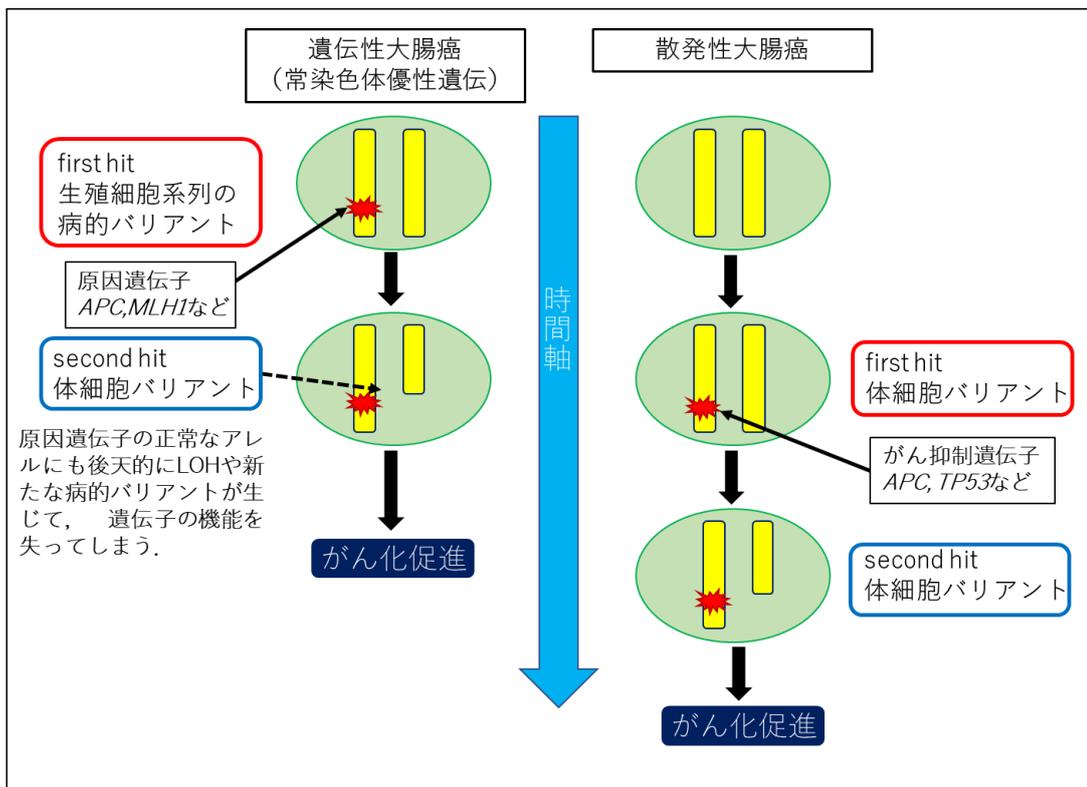


図 2 Knudson のがん抑制遺伝子の two-hit 説によるがん化のメカニズム

- 常染色体劣性遺伝形式の遺伝性大腸癌に *MAP* や *MSH3* 関連ポリポーシス, *NTHL1* 関連ポリポーシスなどがある。すなわち, これらの疾患は, 原因遺伝子に生殖細胞系列の病的バリエントを有する保因者である両親からそれぞれの病的バリエントを有するアレルを受け継いだ時に発症する。

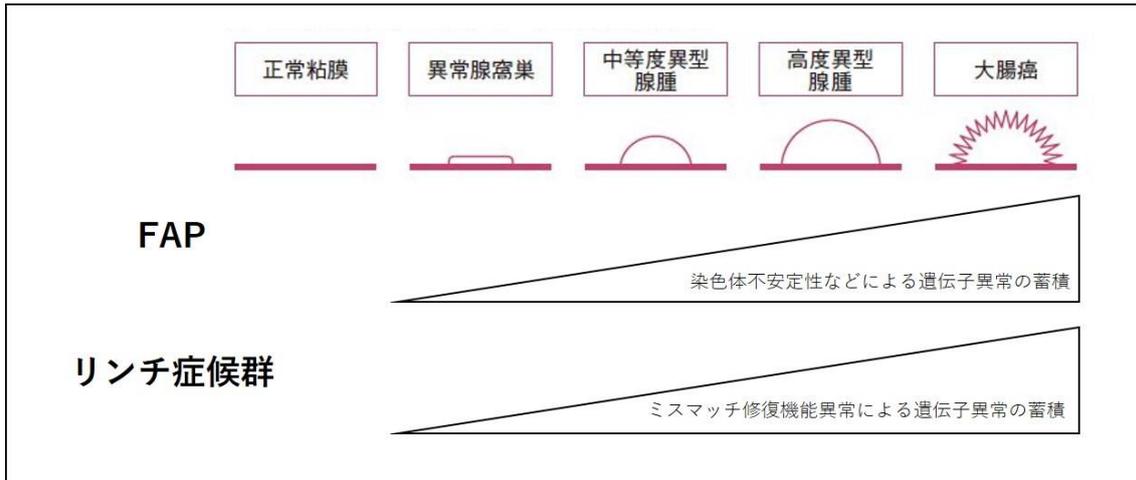


図3 FAPとリンチ症候群の代表的ながん化のメカニズム

- FAPの原因遺伝子である *APC* 遺伝子の発見は, adenoma-carcinoma sequence という散発性大腸癌の主たる発がん機構として提唱された¹⁸⁾。すなわち, 遺伝性大腸癌においても, 原因遺伝子に加えて, 染色体不安定性 (chromosomal instability : CIN) (サイドメモ1 : 染色体不安定性) や MSI などにより複数の遺伝子異常が蓄積して起こる多段階発がんである (図3)。
- FAPにおける腫瘍では, 生殖細胞系列における *APC* 遺伝子の片側アレルの異常に加え, 体細胞レベルでの対側アレルに機能喪失型の変化が起こる。
- FAPでは, *APC* タンパクの機能異常により細胞内に蓄積した β カテニンの細胞質内から核内への移行が増加し, *TCF4* と複合体を形成した結果, がん遺伝子などの転写が促進され, 細胞増殖する。
- FAPにおいて, ACF から腺腫を経て大腸癌が発生するためには, *KRAS* 遺伝子や *TP53* 遺伝子などの発がんに関連する遺伝子に変化が加わると考えられている¹⁸⁾。
- リンチ症候群では, ミスマッチ修復遺伝子の片側のアレルに生殖細胞系列の病的バリエントを有しており, 後天的に対側アレルに機能喪失の変化が加わることでミスマッチ機構が損なわれる。その結果, ゲノム内の単純な反復配列であるマイクロサテライト領域に反復回数異常 (不安定性) が

好発するようになる。腫瘍抑制 (*TGFBR2* など), 細胞増殖, DNA 修復 (*MSH3*, *MSH6* など) やアポトーシス (*BAX* など) などに関わる遺伝子産物 (タンパク) をコードする領域には反復配列が含まれており, これらの領域に変化が起こりやすい。

- リンチ症候群の原因遺伝子の一つである *MLH1* 遺伝子は, 日本人の場合, 全大腸癌の約 6%¹⁹⁾ で高度メチル化により失活しており, MSI-H を示す散发性大腸癌 (各論 II: リンチ症候群・2・2): 鑑別を要する疾患) の主たる原因である。

サイドメモ 1

■バリエント

「バリエント(variant)」とは、遺伝情報の多様性を意味する用語で、主に DNA の塩基配列において、参照配列と異なる塩基配列を指す。日本語訳として「多様体」が用いられることもあるが、「バリエント」のまま用いられることが多い。同様な言葉として「変異」があるが、生物学的意義を持たせた表現として使う場合とそうでない場合があるなど使い方に混乱がある。そのため、「変異(mutation)」という言葉はなるべく用いず「バリエント」を用い、生物学的意義や臨床的意義の評価を付加する場合は、pathogenic (病的) や benign (病的でない) , uncertain significance (意義不明)などの修飾語をつけて表現する。

■生殖細胞系列バリエントと体細胞バリエント

精子あるいは卵子を経由して受け継がれる DNA の塩基配列変化を生殖細胞系列バリエントという。受精卵の時点でその変化は存在するため、全身のすべての細胞に同じ変化が存在する。それに対して、身体を構成する生殖細胞以外の細胞(体細胞)に新たに生じた塩基配列の変化を体細胞バリエントという。

■遺伝学的検査

「遺伝子検査」という用語は、「体細胞の遺伝子検査」なのか「生殖細胞系列の遺伝子検査」なのか区別がつかないため、前者を「体細胞遺伝子検査」、後者を「遺伝学的検査」と呼ぶことが日本臨床検査標準協議会の「遺伝子関連検査標準化専門委員会」から提言された。また、これらの呼称は、遺伝医学関連学会などにより作成された日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>)でも分類・定義されている。の表現が使われる可能性がある。

■浸透率

遺伝性疾患における原因遺伝子の遺伝型(Genotype)の保有者において病気が発症する確率である。100%の確立で発症する場合を完全浸透という。

■染色体不安定性(chromosomal instability : CIN)

CINとは、がん細胞などで見られる染色体の数の異常や構造異常(欠失、重複、転座など)のこと。腫瘍化の原因になると考えられている。

■ヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity : LOH)

両親から各々受け継がれた遺伝情報のうち、相同な領域において異なる塩基配列が存在する場合をヘテロ接合性(heterozygosity)という。FAPの場合、正常細胞ではAPC遺伝子の片側にのみ病的なバリエントが存在しており、もう一方のAPC遺伝子は正常(野生型)である。この状態がヘテロ接合性であるが、がん化の過程で野生型のAPC遺伝子が欠失により失われることをLOHという。

■異常腺窩巢(aberrant crypt foci : ACF)

ACFは、内視鏡の通常観察では正常粘膜と区別することはできないが、拡大視観察ではメチレンブルーに濃染する異常腺管の集合として確認できる。ACFの一部は腺腫や癌の前駆病変と考えられている。

2. 診断

- ・ 大腸癌患者の中から遺伝性大腸癌が疑われる患者をスクリーニングする。ポリポーシスの場合、大腸内視鏡検査時のポリープの生検による組織診断で腺腫性ポリポーシスと過誤腫性ポリポーシスかの情報を得ることにより疾患を絞り込みやすくなる。
- ・ ポリポーシス症候群以外の遺伝性大腸癌（リンチ症候群やLFS）では、大腸ポリープの数が少ないため散発性大腸癌と区別がつかない。そこで、病歴や家族歴、切除標本の病理組織診断など遺伝性大腸癌を疑う情報収集に努めることが重要である。
- ・ リンチ症候群の確定診断には遺伝学的検査が必要であるが、現在のところ保険診療では行えない。遺伝性大腸癌が確定している、あるいは疑われる場合は、患者本人のほかに家族（血縁者）、特に第1度近親者（親、子、兄弟姉妹）に遺伝カウンセリングを行った上で、実施について検討する。

1) 診断の流れ

STEP1 遺伝性大腸癌のリスク評価：大腸癌患者に対する既往歴・家族歴の聴取と内視鏡検査

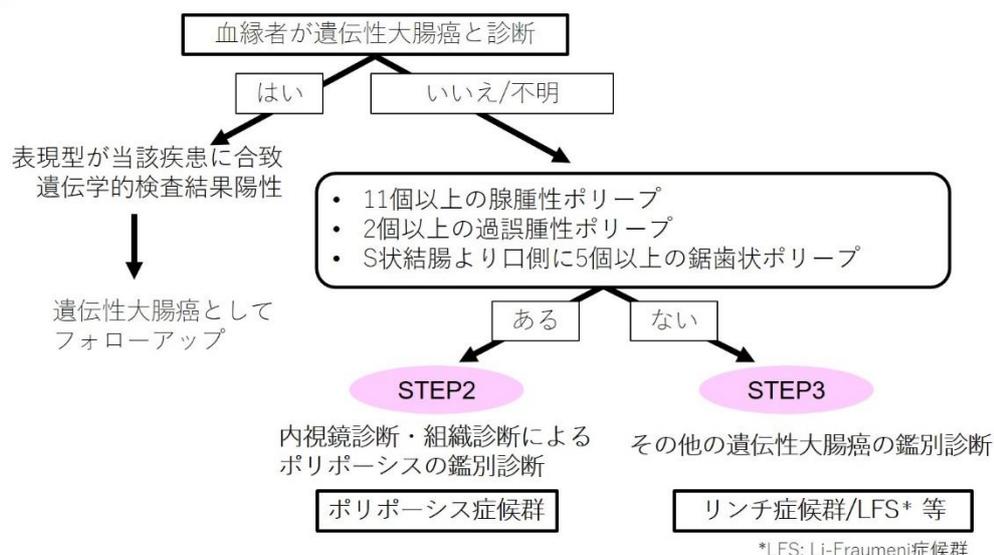


図4 遺伝性大腸癌のリスク評価

STEP1

〔遺伝性大腸癌のリスク評価：問診と内視鏡検査〕

- 日常臨床において、遺伝性の大腸癌であるかどうかの手掛かりは、本人の病歴として①若年発症、②同時性・異時性の大腸癌、③大腸癌以外の悪性腫瘍の既往など遺伝性大腸癌の特徴を有しているか、さらに父方、母方の両方の家系について第3度近親者（少なくとも第2度近親者）まで家族歴の聴取をすることが基本である。核家族化がすすみ、第2度近親者の情報さえも得られないこともあるが、父方と母方を区別して遺伝形式を評価するために必要な情報を収集し、家系図を作成することを推奨する（付録I: 家系図の書き方）。
 - ・ 遺伝性大腸癌が疑われる患者の家系内に既知の原因遺伝子バリエントが確認されている場合は、当該疾患に合致する表現型を認めたり、遺伝学的検査で当該疾患の病的バリエントが患者自身に確認されれば、遺伝性大腸癌としてフォローアップする（図4）。これらに当てはまらない場合、遺伝性大腸癌のリスク評価¹³⁾（図4）として、大腸内視鏡検査所見で以下のハイリスク因子が一つでもあれば、**STEP2**にすすむ。
 - ・ 11個以上の腺腫性ポリープ
 - ・ 2個以上の過誤腫性ポリープ
 - ・ S状結腸より口側に5個以上の鋸歯状ポリープ
- ポリポーシスではない遺伝性大腸癌、たとえばリンチ症候群は、リンチ症候群関連腫瘍の既往歴や家族歴の聴取が不可欠である。この場合は**STEP3**へすすむ。

STEP2

〔大腸ポリポーシスの鑑別診断（図5）〕

- 大腸内視鏡検査で大腸ポリープの生検による組織診断で腺腫性ポリポーシス、過誤腫性ポリポーシス、鋸歯状ポリポーシスの疾患群に分ける。
- 腺腫性ポリポーシスのうち、ポリープの数が100個以上の場合は、FAPを第一に考える。腺腫性ポリープの数が、11個以上100未満の場合は、頻度順に①attenuated FAP (AFAP)、②MAP、③PPAPなどが候補になる。これらのポリポーシスは、内視鏡所見での鑑別はできないので、確定診断には家族歴などを聴取した後、遺伝学的検査（サイドメモ1：遺伝学的検査）を行う必要がある。
- 腺腫性ポリポーシスの場合、常染色体優性遺伝形式の家族歴かどうかは、

診断のための有用な情報となる。さらに、胃底腺ポリポースや十二指腸腺腫、外骨腫、先天性網膜上皮肥大などの随伴症状の有無が参考になる。一方、両親に疾患が観察されない場合は、MAP等の常染色体劣性遺伝疾患や体細胞APCモザイク、新生発端者などの可能性について検討する。

- 過誤腫性ポリポース疾患群の消化管ポリープの数は、PJSとJPSでは数個から数十個、CSで大半が50個以上である。PJSとJPSのポリープは、組織学的に特徴的な形態を呈しており、ポリープ数とともに臨床診断項目に含まれている¹³⁾。各疾患とも消化管ポリポース以外の様々な病態を併せ持っているため、各診断基準に沿って診断できる場合がある。

STEP3

〔その他の遺伝性大腸癌の鑑別診断〕

- リンチ症候群やLFSを拾い上げる手段としては、問診により世代間を渡って大腸癌やそのほかのリンチ症候群関連腫瘍、LFSに高い頻度で認められる乳癌、骨軟部腫瘍や脳腫瘍などに罹患された血縁者が家系内にいないかどうか調べることは重要である。

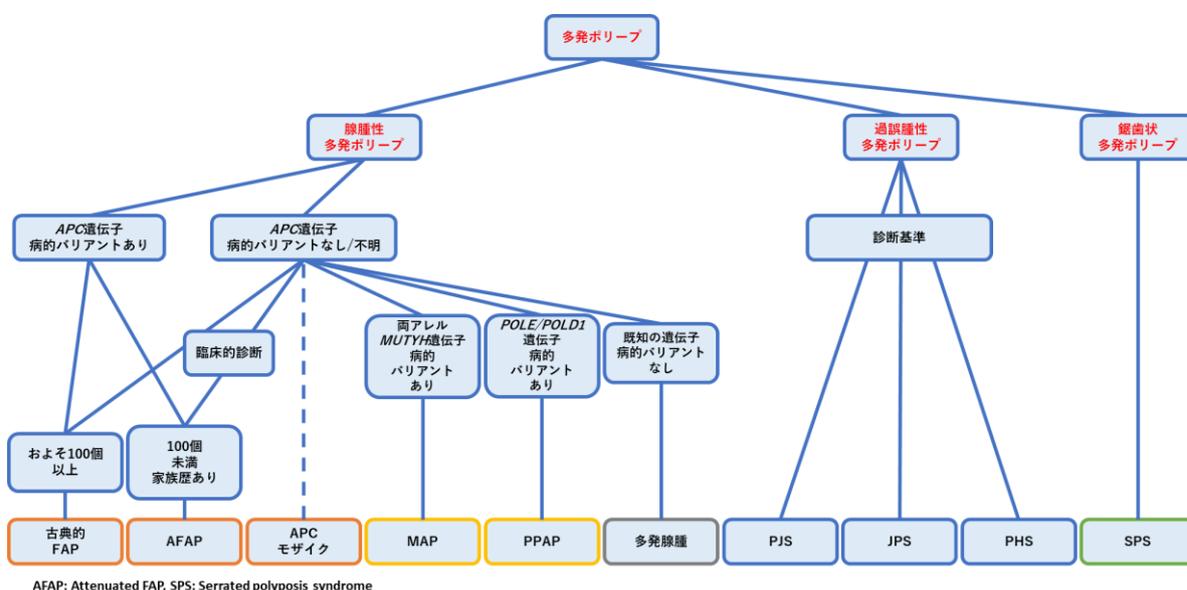


図5 遺伝性大腸ポリポース 診断のフローチャート

FAP: familial adenomatous polyposis, AFAP: attenuated FAP, MAP: *MUTYH* 関連ポリポース, PPAP: polymerase proofreading-associated polyposis, PJS: Peutz-Jeghers 症候群, JPS: 若年性ポリポース症候群, PHS: PTEN/過誤腫 (Cowden) 症候群, SPS: serrated polyposis 症候群

2) 遺伝学的検査

〔臨床的意義〕

- 腺腫性ポリポーシスのうち、典型的な FAP は臨床症状から診断できるものの、その他の疾患は遺伝学的検査により、原因遺伝子の病的バリエントを同定することで確定診断できる。
- リンチ症候群の確定診断には、遺伝学的検査で原因遺伝子の病的バリエントを同定する必要がある。
- 遺伝性大腸癌の発端者に原因遺伝子の病的バリエントが同定されれば、血縁者の診断も可能になる。

〔検査の方法〕

- 患者から遺伝子解析に必要な量の採血をする（通常 2～10 ml 程度）。
- 遺伝学的検査では、疾患の原因遺伝子のタンパクをコードするエクソンとエクソン-イントロン境界領域の塩基配列を解析する。エクソンレベルの比較的大きな欠失や重複は、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法にて解析する。
- 発端者の遺伝子異常が同定されている場合、血縁者の遺伝学的検査は、バリエントの部位のみ（シングルサイト）の解析でもよい。

〔検査の種類〕

- 遺伝性大腸癌の遺伝学的検査には、①疑われる遺伝性腫瘍の推定される原因遺伝子一種類のみを対象とした検査、②疑われる遺伝性腫瘍の推定される複数の原因遺伝子を対象とした検査、③検査鑑別診断に必要な疾患を含めた原因遺伝子がセットになった multi-gene panel 検査、④遺伝性腫瘍の原因遺伝子を網羅的に含む multi-gene panel 検査、⑤全エクソン、全ゲノム検査がある（表 4）。

表 4 遺伝学的検査の種類

-
- ①疑われる遺伝性腫瘍の推定される原因遺伝子一種類のみを対象とした検査
例) FAPの場合 *APC*
 - ②疑われる遺伝性腫瘍の推定される複数の原因遺伝子を対象とした検査
例) リンチ症候群の場合 *MLH1/MSH2/MSH6/PMS2/EPCAM*
 - ③鑑別診断に必要な疾患の原因遺伝子がセットになったmulti-gene panel検査
 - ④遺伝性腫瘍の原因遺伝子を網羅的に含むmulti-gene panel検査
 - ⑤全エクソン, 全ゲノム検査
-

- ・ ①の例として, FAP が疑われた場合, 原因遺伝子である *APC* のみの遺伝学的検査を行う。
- ・ ②の例として, リンチ症候群が疑われた場合, *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* に加えて, *MSH2* 遺伝子の上流に隣接して *MSH2* 遺伝子のプロモーター領域に異常メチル化を引き起こし *MSH2* タンパクの発現消失に関与する *EPCAM* 遺伝子の欠失の解析も含まれている遺伝子セットの検査が相当する。
- ・ ③の例として, 数十個の多発大腸ポリープに対し, 考えられる遺伝性腫瘍が複数あり, 臨床的所見での鑑別が困難な場合があげられる。その場合は, それら疾患の原因遺伝子が含まれている遺伝子セットを調べることで, 一度に効率よく原因を特定できる可能性がある。それでも原因が特定できなかった場合, ④の遺伝性腫瘍の原因遺伝子を網羅的に含む multi-gene panel 検査や⑤全エクソン, 全ゲノム検査を行うことがある。
- ・ 遺伝性大腸癌の遺伝学的検査は, 現在のところ保険診療外であるが, 自費診療での外注, あるいは一部の施設では研究レベルでも実施することが可能である。
- ・ 標準治療がない固形がん (原発不明がんや希少がんなど), または標準治療が終了となった固形がん (終了が見込まれる者を含む) 患者を対象としたがん遺伝子パネル検査が 2019 年 5 月に保険適用となった。これらのがん遺伝子パネル検査 (表 5) は, 本来は有効な薬物の探索を目的とした検査であるが, 遺伝性大腸癌の原因遺伝子も含まれているため, 遺伝性大腸癌が診断される可能性がある。

表 5 がん遺伝子パネル検査に含まれる遺伝性大腸癌の原因遺伝子

<ul style="list-style-type: none"> OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム
<i>APC, MLH1, MSH2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11, TP53</i>
<ul style="list-style-type: none"> FoundationOne® CDxがんゲノムプロファイル
<i>APC, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11, TP53</i>

〔結果の説明〕

- 検出されたバリエントの臨床的意義については， ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) や InSiGHT (<https://www.insight-group.org/variants/databases/>) のクラス分類 (表 6) 等で評価する。

表 6 遺伝子バリエントのクラス分類

ClinVar	InSiGHT
Clinical significance value	MMR gene variant classification criteria
pathogenic	Class 5 pathogenic
likely pathogenic	Class 4 likely pathogenic
uncertain significance	Class 3 uncertain
likely benign	Class 2 likely not pathogenic/ little clinical significance
benign	Class 1 not pathogenic/ no clinical significance

- A) 「病的バリエントもしくは病的バリエントの可能性が高い」場合
 —pathogenic または likely pathogenic に相当
- 遺伝性疾患として医学的管理を行う。ただし，病的バリエントを有する未発症者が，FAP のような浸透率がほぼ 100%である疾患を除いては，生涯に必ずがんを発症するとは限らないことも理解してもらう。
- B) 「VUS (variants of uncertain significance)」が検出された場合
 —uncertain significance に相当
- 疾患への影響が分からない遺伝子変化のことを VUS (variants of uncertain significant) として報告される。例えば，塩基配列が一つ変化

してもアミノ酸合成には影響しないサイレントバリエントや、アミノ酸の置換が起きるミスセンスバリエントが疾患発症に影響するのか判断できない場合である。この場合、このバリエントの意義が証明されるまで、次項の「遺伝子異常が検出されない」と同様に対応することがすすめられる。

C) 「遺伝子異常が検出されない」場合

—benign または likely benign に相当

[家系内で遺伝子異常が確定している場合]

- ・ 遺伝学的検査で確定診断されている家系において、同じ遺伝子変化が認められなかった場合は、家系で認められた遺伝性疾患ではないと判断する。その場合でも、一般集団の発がんリスクがあることは理解してもらう。

[家系内の確定診断がされていない場合]

- ・ 遺伝学的検査に用いられた方法によっては検出できないバリエントを有しているか、あるいは未知の原因遺伝子の異常によることなども考えられ、慎重に対応する。例えば、臨床的にポリープ数が 100~1000 個ほどある FAP でも、APC 遺伝子の病的バリエントの検出率は 60%程度²⁰⁾と 100%には至らないことから、技術的な問題で未知のバリエントが検出されていないことや APC 以外の遺伝子の異常の可能性も考えなければならない。臨床的に遺伝性疾患と考えられる場合、遺伝学的検査で病的バリエントが検出されなくても、実地臨床では遺伝性疾患と同様に対応していくことが望ましい。

3) 遺伝カウンセリング

[概要]

- 遺伝カウンセリングでは、受容的態度、非指示的対応、共感的理解のカウンセリングの 3 原則を守る必要がある。遺伝カウンセリングでは正確な遺伝医学の知識をわかりやすく伝えることにより、遺伝的問題で悩む患者家族の不安を取り除く。相談者の考え方、感受性、事前の知識、理解力、不安の大きさ、医療に対する信頼感が個々で異なることに注意する。
- 遺伝性大腸癌は、散発性大腸癌とは異なり、様々な随伴病変を有するので専門的な医学的管理のもと長期のサーベイランスを要する。したがって、遺伝性大腸癌の特徴を持った患者には、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査の実施体制が整備された専門施設への紹介を検討する。
- 遺伝学的検査を施行する前にその臨床的意義について説明し、検査による

利点と問題点（表 7）について理解していることが必須である。

表 7 遺伝学的検査の利点と問題点

利点	問題点
<ul style="list-style-type: none"> ・疾患の確定診断が得られる。 ・少量の血液検査で調べられる。 ・家族歴の有無に関係なく診断できる。 ・罹患する可能性のある疾患に対するサーベイランスが行える。 ・血縁者が罹患しているか血液検査で診断可能である。 	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝学的検査には限界があり，検出できないこともある。 ・診断が得られても，必ずしも発症を予測できないこと。 ・自費診療であること。

- 遺伝性大腸癌の原因遺伝子の遺伝学的検査は，本邦では保険収載されておらず自費診療となるため，費用の負担がかかる一方で，必ず病的バリエーションが検出できるわけではないという検査の限界についても説明する必要がある。
- 遺伝学的検査は，医学的，倫理的，経済的，技術的な様々な観点でクライアントの負担にならないように配慮しながら，文章による検査の説明と同意書を作成し，インフォームド・コンセントを得たうえで実施する。遺伝学的検査を受ける前後だけではなく，必要に応じて遺伝カウンセリングを継続する。
- 遺伝学的検査の結果開示時には，家族の同席について希望の有無を確認する。同席を希望しない場合，個別に時間と場所を確保する。
- 患者本人の他に，家族（血縁者）にも遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。
- 第 1 度近親者（親，子，兄弟姉妹）には疾患について十分な説明を行い，同意を得た上でリスク評価に応じた関連腫瘍のサーベイランスを行う。
- 遺伝学的検査の実施に際し，日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>），日本遺伝性腫瘍学会の「家族性腫瘍における遺伝学的検査の研究とこれを応用した診療に関する指針（2019 年版）」（<http://jsht.umin.jp/information/opinion/download/guideline2019040101.pdf>），文部科学省，厚生労働省，経済産業省 3 省取りまとめの「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 13 年 4 月 1 日施行，平成 29 年 2 月 28 日一部改正）（<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf>）などを遵守

する。また、被検者のプライバシーに配慮し、記録の保管は慎重に対処する。

〔カウンセリング内容〕

- クライアントが遺伝性大腸癌について正確に理解するために、がんと遺伝に関する様々な情報を提供する必要がある（表 8）。また、遺伝学的検査を行う際に結果によって本人や家族にもたらす心理的影響や社会的差別への配慮などにも留意する。
- 遺伝に関連して発症する腫瘍の発症時期をもとに、遺伝学的検査の適切な時期を検討する。例えば、リンチ症候群の関連腫瘍の発症は一般に成年期以降であるので、遺伝学的検査の時期も原則的に成年期以降になる。遺伝学的検査で確定診断がついている血縁者、および遺伝学的検査を行っていない血縁者は、リンチ症候群としての関連腫瘍のサーベイランスを行う。
- 大腸癌の発症リスクは疾患によって、また原因遺伝子のバリエーションの種類等によって大きく異なる。
- 遺伝性大腸癌は、長期間のサーベイランスが必要である。

表 8 カウンセリング時の情報提供

カウンセリング時の情報提供の内容
①該当する遺伝性疾患について
・ 遺伝性疾患が疑われる理由—発症要因（環境や遺伝）
・ 疾患の原因遺伝子
・ 遺伝形式—常染色体優性（あるいは劣性）遺伝、血縁者が病的バリエーションをもつ確率
・ 遺伝性腫瘍の特徴—がんの浸透率
・ がんに対する対策—予防、早期発見、治療
②遺伝学的検査について
・ 検査の目的、方法、検査精度や検出率、検査の限界・不確実性、費用
・ 期待される利益—確定による不確実性からの不安の解消、発症リスクの予測、予防的治療、血縁者の発症診断にも有用であること
・ 本人や家族にもたらす心理的影響、子供に遺伝する可能性
・ 検査を受けなかった場合の今後の対策や選択肢
家族（血縁者）への対応
・ 患者本人のほかに家族（血縁者）にも遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。
・ 第1度近親者（親、子、兄弟姉妹）には疾患について十分な説明を行い、同意を得た上で大腸を中心とする消化管サーベイランスを行う。
・ サーベイランスの必要性、遺伝子診断の意義についての情報を提供する。

各 論

II. 家族性大腸腺腫症

(familial adenomatous polyposis : FAP)

1 概要

- ・家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) は, *APC* 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを原因とし, 大腸腺腫の多発を主徴とする常染色体優性遺伝性の疾患である。
- ・放置すると患者のほぼ 100% に大腸癌が発生する。
- ・大腸癌以外にも, 消化管その他の臓器にさまざまな腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生する。

〔臨床像〕

- 大腸癌の発生は 10 歳代での報告もあるが, 40 歳代でほぼ 50%, 放置すれば 60 歳頃にはほぼ 100% に達する²¹⁾ (資料 I : 家族性大腸腺腫症 資料図 1 : 大腸癌の累積発生率)。
- FAP の死因²²⁾の第 1 位は大腸癌で, その割合は 1980 年代までは約 80% であったが, 90 年代以降は約 60% と減少傾向にある。
- 主な大腸外随伴病変 (表 9 [p.33]) のうち, デスマイド腫瘍, 十二指腸癌は大腸癌以外の FAP の主要な死因であり, その頻度はそれぞれ約 10%, 約 6% である²²⁾。

〔原因遺伝子〕

- 第 5 番染色体上の *APC* 遺伝子 (5q22.2)

〔遺伝形式〕

- 常染色体優性遺伝

〔頻度〕

- 全人口における頻度は, 欧米では 1 : 20,000 から 1 : 10,000, わが国では 1 : 17,400 と推定されている²³⁾。全大腸癌患者のうち, 1%未滿が FAP 患者と推定されている¹²⁾。

2 診 断

1) 診断の流れ (各論 I.図 5: 遺伝性大腸ポリポーシス 診断のフローチャート参照)

・ 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】

(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) 腺腫の数は 100 個に達しないが FAP の家族歴を有する。

【遺伝子診断】 (サイドメモ 1)

APC 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを有する場合は FAP と診断する。

●大腸におよそ 100 個以上の腺腫がある場合でも FAP と診断できない例外 (劣性遺伝形式の *MUTYH* 関連ポリポーシス) がある。したがって優性遺伝に矛盾しない家族歴は FAP の補助診断としてきわめて有用である。

●大腸外随伴病変は大腸腺腫の個数にかかわらず FAP の補助診断として有用である。

●臨床的に FAP と診断されても、その 20~40% には *APC* 遺伝子バリエーションが検出されない^{20,24)}。

●患者が自身の診療や血縁者の診断のために遺伝学的検査を希望する場合、あるいは attenuated FAP (AFAP) と *MUTYH* 関連ポリポーシスやポリメラーゼ校正関連ポリポーシス (polymerase proofreading-associated polyposis : PPAP) との鑑別が必要な場合、*APC* 遺伝子の遺伝学的検査を考慮する。*APC* 遺伝子の遺伝学的検査は検査会社で実施可能である (保険収載されていない) (サイドメモ 2 : *APC* 関連ポリポーシス)。(CQ1)

サイドメモ 2

■ *APC* 関連ポリポーシス/*APC*-associated polyposis conditions

APC 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを原因とするポリポーシスを *APC* 関連ポリポーシスと呼称することがある²⁵⁾。*APC* 関連ポリポーシスには、*APC* 遺伝子のプロモーター1B 領域の病的バリエーションを原因とする gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) も含まれる。

■ Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS)

GAPPS は、*APC* 遺伝子のプロモーター1B 領域における生殖細胞系列の病的バリエーションを原因とし、胃底腺ポリポーシスを主徴とする²⁶⁾。大腸において *APC* 遺伝子の発現を

主に制御しているプロモーター1A領域は、胃ではメチル化により不活化されている。そのため、プロモーター1B領域の異常は、胃における *APC* 遺伝子の発現を抑制する²⁵⁾。

2) 腺腫密度による分類

・腺腫密度により、密生型 FAP、非密生型 FAP、attenuated FAP に分類されることがある。密生型 FAP と非密生型 FAP をあわせて、典型的（古典的）FAP とも呼称される。

・腺腫密度は *APC* 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションの部位や大腸癌発生のリスクと関連する。

●密生型 FAP (severe/profuse/dense FAP) : 肉眼的に正常粘膜が観察できないほど腺腫を発生する場合 (図 6) (サイドメモ 3 : 密生型と非密生型の境界)。ただし、大腸の部位によって腺腫密度が異なることもしばしば経験する。

●非密生型 FAP (sparse FAP) : 正常粘膜を背景に腺腫が多発し、腺腫数がおおよそ 100 個以上の場合 (図 7)。

●AFAP (attenuated FAP)^{注1} : 腺腫数が、おおよそ 10 個以上 100 個未満の場合。

●密生型 FAP では *APC* 遺伝子の codon 1250~1464 (特に codon 1309)^{27,28)}、AFAP では、*APC* 遺伝子の 5'側や 3'側の領域のほかに選択的スプライシング領域 (バリエーションにより特定の exon が転写時に読み飛ばされる領域) に生殖細胞系列バリエーションが認められることが多い²⁹⁾。

大腸癌研究会の多施設共同研究によると、密生型 FAP ではその他の FAP と比べて腺腫発生の年齢やがん化の年齢も早く、密生型で 40 歳、非密生型で 47 歳、attenuated 型で 55 歳になると半数に大腸癌の発生がみられた。

注1 attenuated FAP : 軽症型 FAP, 希薄型 FAP, 散発型 FAP など定訳はない。

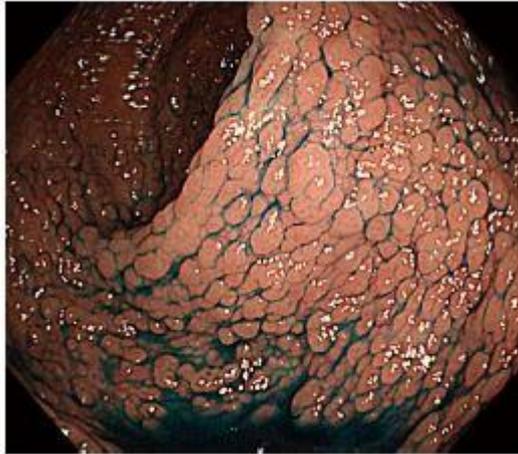


図 6 密生型 FAP

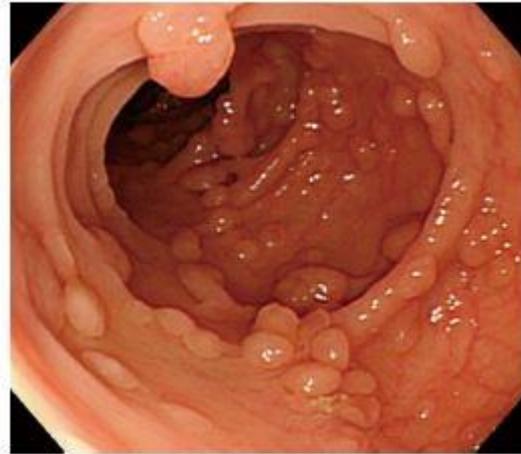


図 7 非密生型 FAP

サイドメモ 3

■密生型と非密生型の境界

大腸腺腫の個数によって密生型 >1,000 個 (または 2,000 個), 非密生型 100~1,000 個 (または 2,000 個) に分類されることがある。これらを典型的 FAP とし, 腺腫数の少ない AFAP (attenuated FAP) は 10~99 個とする報告が多い。密生型と非密生型を厳密に区別する臨床的意義は乏しい。

3) 鑑別を要する疾患・病態

体細胞 APCモザイク:

APC 遺伝子の体細胞バリエントが個体発生の過程で起こった場合, APC 遺伝子にバリエントがある細胞とない細胞から構成されるモザイク状態が生じる。大腸の粘膜細胞に分化する細胞にこの異常が起きると, FAP 同様大腸腺腫が多発する。APC 遺伝子バリエントが明らかになった FAP 患者の 1.6~4% に APC モザイクが認められ, 家族歴のない FAP の 11~20% が体細胞 APC モザイクであったと報告されている^{30,31)}。近年, 次世代シーケンサーを用いて生殖細胞系列における低頻度の病的バリエントを検出することが可能になり, 通常の方法では病的バリエントが認められなかった FAP 患者の 25%~50% に低頻度の病的バリエントが認められる^{32,33)}。臨床的には FAP として対応する。また, APC 遺伝子バリエントが生殖細胞の一部に存在する (性腺モザイク) 場合は, 次世代にも遺伝する可能性がある。

MUTYH 関連ポリポーシス (MUTYH-associated polyposis: MAP):

MAP は, 塩基除去修復遺伝子の一つである MUTYH 遺伝子の両アレルにお

ける生殖細胞系列の病的バリエントを原因とする常染色体劣性遺伝性疾患³⁴⁾である。大腸に10～100個の腺腫を認めるのが特徴であるが、100～1,000個の場合もある³⁵⁾。日本人における *MUTYH* 遺伝子バリエントの頻度や全大腸癌に占める割合は不明である。大腸癌の浸透率（遺伝子バリエントを有する症例中で大腸癌を発症する人の割合）は60歳までで43～100%である³⁶⁾。MAPの患者ではFAPと同様の随伴病変が報告されている。本邦では本疾患の報告は少なく、不明な点も多い。治療はAFAPに準じて行われる。

ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス(polymerase proofreading-associated polyposis: PPAP):

PPAPは、DNA複製の際のエラーを修復する機能（校正機能）を持つ *POLE* 遺伝子や *POLD1* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエントを原因とする常染色体優性遺伝性疾患である³⁷⁾。大腸の腺腫の数は数十個であることが多いが、腺腫を合併しない症例も報告されている。PPAPの大腸外病変として、*POLE* 遺伝子が原因の場合には、十二指腸腺腫・癌や脳腫瘍³⁸⁾を、*POLD1* 遺伝子が原因の場合には、子宮内膜癌や、乳癌、脳腫瘍を併発するとの報告³⁹⁾がある。PPAPに発生する大腸の腫瘍（大腸腺腫・大腸癌）は、通常の大腸癌と組織学的に区別がつかないので、確定診断のためには遺伝学的検査が必要となる。

3 随伴病変

FAPにおける大腸外随伴病変

・腫瘍性あるいは非腫瘍性の大腸外随伴病変が合併する（表9）。

表9 FAPに随伴する主な腫瘍性病変

胃底腺ポリポーシス*	頭蓋骨腫, 顎潜在骨腫, 過剰歯, 埋没歯
胃腺腫*	類上皮腫
十二指腸腺腫*	甲状腺癌
十二指腸乳頭部腺腫*	先天性網膜色素上皮肥大
空・回腸腺腫*	肝芽腫
デスマイド腫瘍	副腎腫瘍
	脳腫瘍

*: 癌化の可能性がある

1) 胃底腺ポリポーシス・胃腺腫

●胃底腺ポリポーシス（図8）、胃腺腫（図9）（CQ2）は、FAPの補助診断とし

て参考になる。

●FAP 患者において、*Helicobacter pylori* 非感染者に胃底腺ポリポーシスが多い傾向がある⁴⁰⁾。しかし、FAP の胃底腺ポリープの一部は悪性化する可能性もあるためサーベイランスが必要である。

●FAP 患者には、陥凹型や隆起型の胃腺腫が発生する (図 9)。



図 8 胃底腺ポリポーシス

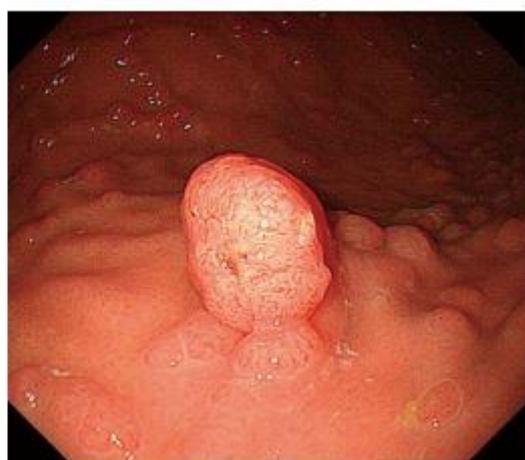


図 9 胃腺腫(左:陥凹型, 右:隆起型)

2) 十二指腸腺腫・癌

- 十二指腸腺腫（**図 10**）（**CQ2, CQ3**），乳頭部腺腫（**CQ2**）は，FAP の補助診断として参考になる。



図 10 十二指腸乳頭部腺腫および十二指腸腺腫

[特徴]

- 十二指腸腺腫は FAP 患者の 30～90%に認められ⁴¹⁻⁴³⁾，腺腫有病率は 40 歳以降高くなる^{42,43)}。
- 十二指腸腺腫の発育はきわめて緩徐だが^{42,44)}，定期的内視鏡サーベイランス治療が必要である。（**CQ2**）
- 十二指腸癌は，FAP 患者の死因の約 3%を占める^{22,45)}。
- FAP 患者の十二指腸癌の一般集団に対する相対リスクは 250～330.8 倍であり^{46,47)}，十二指腸癌の累積発生率は 57 歳で 4.5%程度⁴⁸⁾と考えられている。
- 大腸癌研究会の多施設共同研究によれば，十二指腸腺腫の 50 歳までの累積発生率は 39.2%で，典型的 FAP は AFAP と比較して有意に累積発生率が高かった（42.5% vs. 23.5%）⁴⁹⁾。

[十二指腸腺腫の評価]

- 十二指腸腺腫の臨床病理学的分類としてスピゲルマン（Spigelman）の分類がある⁵⁰⁾。
- スピゲルマン分類は，内視鏡検査で十二指腸腺腫の個数，最大径を評価し，さらに腺腫の生検組織像（**図 11**）について，細胞構造と異型度を評価する。現在では若干の修正（修正スピゲルマン分類）が加えられている⁵⁰⁾（**図 12**）（**サイドメモ 4: スピゲルマン分類の評価法の変遷**）。
- 十二指腸腺腫の診断には，直視内視鏡，斜視内視鏡を用いる。
- 狭帯域光観察（narrow-band imaging: NBI）の使用により十二指腸腺腫の同

定数は増えるが、スピゲルマン病期分類には影響を与えなかった⁵¹⁾。

[サーベイランス]

●検査間隔についてのコンセンサスは得られていないが、病期 0 では 4～5 年毎、病期 I では 2～5 年毎、病期 II では 2～3 年毎、病期 III では 6 カ月～2 年毎に行うことが推奨されている^{43,48)}。

●修正スピゲルマン病期分類に準じた十二指腸腺腫への対応の目安を図 13 に示す。

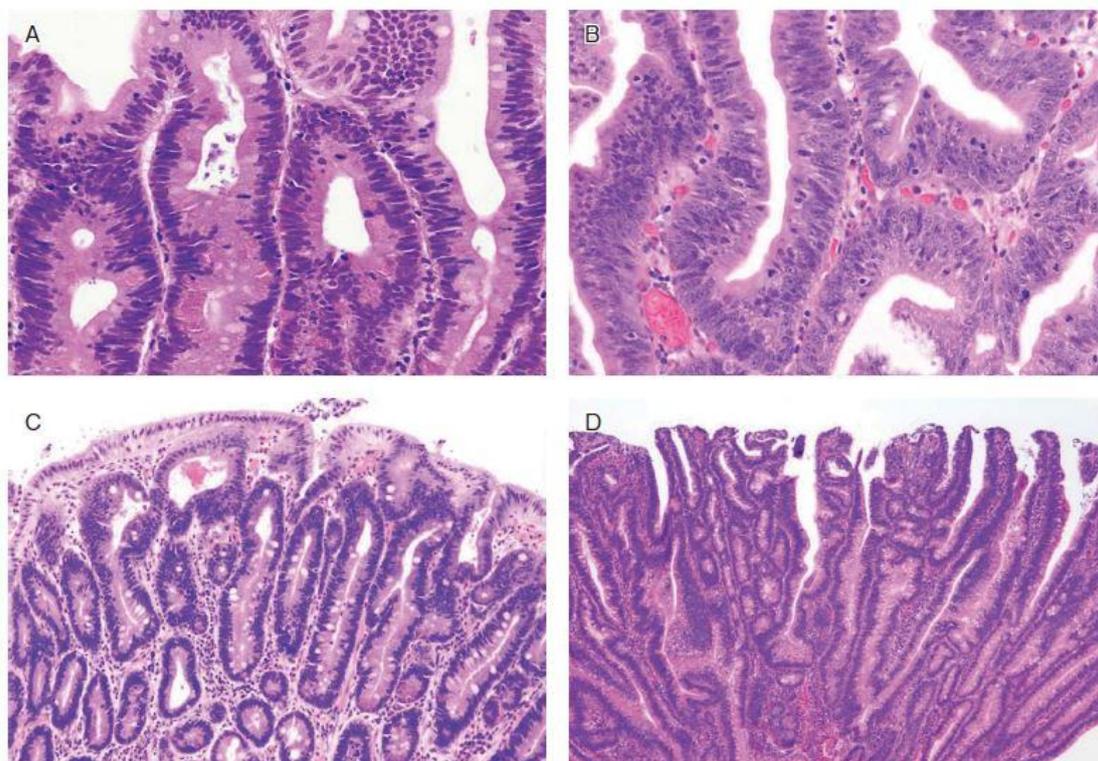


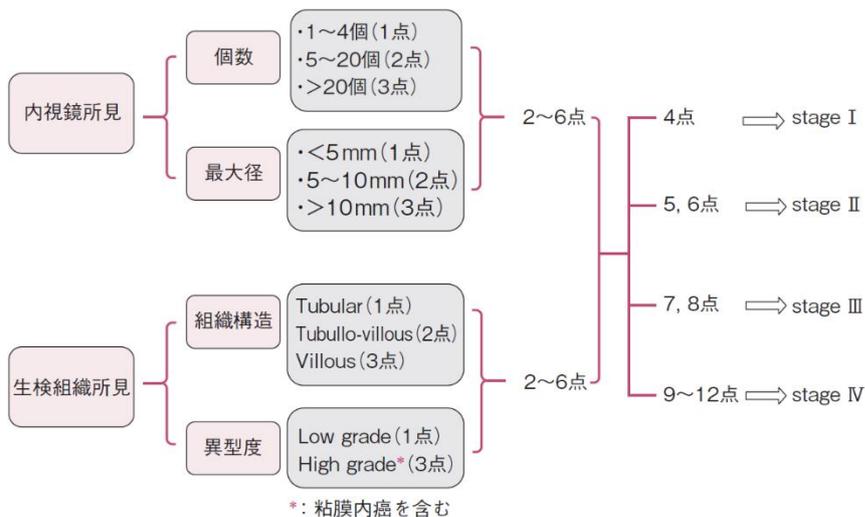
図 11 FAP に合併する十二指腸腺腫の組織像

A：低異型度腺腫 (low-grade adenoma)：腫瘍腺管は比較的整然と配列する。小型紡錘形の核が基底側に配列している。

B：粘膜内癌：腫瘍腺管は不規則さを増し、核の重層化が目立つとともに核小体もしばしば認められる。スピゲルマン分類で high-grade adenoma とされる病変には、日本の診断基準で非浸潤性の粘膜内癌に相当する病変が含まれる。

C：管状腺腫 (tubular adenoma)：単純な腺管状の増殖を示す。

D：管状絨毛腺腫 (tubulo-villous adenoma)：狭小な間質を伴った絨毛状構造の混在を認める。



ポリープなし→stage 0
(浸潤)癌→stage V

図 12 修正スピゲルマン分類による十二指腸腺腫の評価法

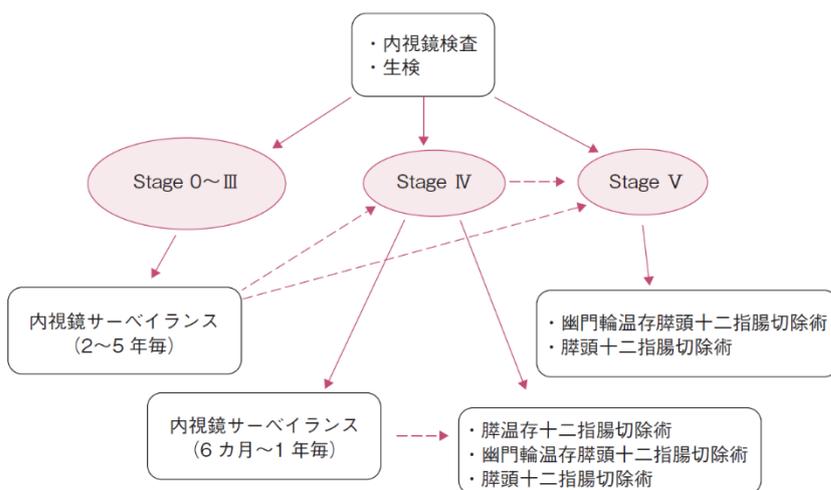


図 13 修正スピゲルマン分類に基づいた十二指腸腺腫のサーベイランス・治療方針

[治療]

- FAP 患者の十二指腸病変に対し、内視鏡的治療と経過観察を比較した臨床試験はない。
- 十二指腸腺腫に対する内視鏡的治療にはスネアによる摘除、焼灼、アルゴンプラズマ凝固などがある。
- スピゲルマン病期 I/II に分類される腺腫では内視鏡的焼灼が選択されるが、腺腫数が多い場合、内視鏡的あるいは十二指腸切開による切除では不十分な対応となる⁴⁸⁾。

●スピゲルマン病期 II/III に対する内視鏡的完全摘除は合併症が多く、50～100%の再発率が報告されている⁴¹⁾。

●病期 IV では7～36%^{48,52)}に癌化が認められるため、手術適応の評価あるいは6～12カ月毎の専門家によるサーベイランスが推奨される (CQ3)。

サイドメモ 4

■スピゲルマン分類の評価法の変遷

スピゲルマン分類は1989年に提唱されたFAPに合併する十二指腸腺腫の病期分類である⁵⁰⁾。腺腫の個数、最大径、組織構造、異型度について、各々1～3点が振り分けられ、合計点数から病期が決定される。2000年のVienna分類⁵³⁾によって異型度がmild/moderate/severeの3段階からlow-grade/high-gradeの2段階に変更されたため、low-gradeを1点、high-gradeを3点とする修正病期分類が提唱された⁵⁴⁾。最近、NCCN guidelines(Genetic/Familial High-Risk Assessment: ColorectalIV.2.2015)ではスピゲルマン分類ないし修正スピゲルマン分類を簡略化した分類が提案されている。この分類では病期0(腺腫なし)、病期I(1～4個の管状腺腫、1～4mm大)、病期II(5～19個の管状腺腫、5～9mm大)、病期III(20個以上あるいは1cm以上の腺腫性病変)、病期IV(腺腫が密生、あるいはhigh-grade adenoma)に分類されている。これらの病期分類を用いたサーベイランスや治療の妥当性について、前向き研究は行われておらず、今後の課題である。

3) デスマイド腫瘍

●デスマイド腫瘍(図14)は、FAPの補助診断として参考になる。



図14 腹腔内デスマイド腫瘍(▽)

[特徴]

●デスマイド腫瘍は線維腫の一種で、転移はしないが浸潤性に発育する傾向が

ある。

- 腹腔内デスマイド腫瘍がデスマイド腫瘍全体の70%を占め⁵⁵⁾、大腸切除後(特に2~3年以内、本邦では中央値が26.3ヶ月)の腹壁・腸間膜あるいは後腹膜に発生することが多い⁵⁶⁻⁵⁸⁾。
- FAP患者の8~20%に認められる⁵⁹⁻⁶²⁾。
- デスマイド腫瘍は、自然消退ないし安定化することがある⁶³⁻⁶⁵⁾。
- 本邦のデータでも発生率が10~15%で^{58,66)}、腹腔内デスマイド腫瘍がデスマイド腫瘍全体の71.8~80%であり、年齢が30歳以下、性別では女性に優位に多く認められ、女性の場合、約2/3が1年以内に発症している^{58,66)}。
- 腹腔内(後腹膜を含む)に発生した場合には、消化管通過障害、穿孔、膿瘍、あるいは尿管閉塞などの原因となり、しばしば治療に難渋する。
- 従来、術式別のデスマイド腫瘍発生リスクには差がないとの報告に対して、本邦からのデータを含む最近の2つの報告では、大腸全摘術(IPAA)の方が部分切除(IRA)よりもデスマイドの発生リスクが高かった^{58,67)}。
- デスマイド腫瘍が発生した場合の死亡率は0~14%と考えられる^{56,60,62,63,68)}。
- これまでにデスマイド腫瘍の発生とAPC遺伝子の病的バリエーションの相関性についてはAPCのコドン1444よりも3'側または1445~1580における病的バリエーションに相関性を認めるという報告があるが^{69,70)}、Churchらの報告ではコドン1399よりも3'側に病的バリエーションを持つ症例に高い罹患率を認め、症状が強く致死的な傾向を認めたものの、APCのバリエーション部位とデスマイド腫瘍の発生との間に相関性は認めなかった⁷¹⁾。

[非外科的治療]

- 大きな、あるいは発育の早い腹腔内デスマイド腫瘍、あるいは腹壁デスマイド腫瘍には薬物療法を考慮する。(サイドメモ5:デスマイド腫瘍に対する薬物療法)
- 放射線治療は腸管障害をきたす可能性があるうえ、効果に乏しい⁷²⁾ので、一般的には推奨されない。

サイドメモ5

■デスマイド腫瘍に対する薬物療法

【NSAIDs・抗エストロゲン薬】

非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)の一つである sulindac (300 mg/日)や抗エストロゲン薬の tamoxifen (40~120mg/日)や raloxifene (120-240 mg/日), toremifene (180 mg/日)の投与ならびに NSAIDs と抗エストロゲン薬の併用についての安全性や有効性に関する報告がある⁷³⁻⁷⁵⁾。Sulindac や抗エストロゲン薬は、腫瘍を縮小させる効果には乏し

いものの、腫瘍の増大を抑える効果が報告されているが、効果が認められるまでに平均15ヶ月かかるとの報告もあり長期的観察を要する⁷⁵⁻⁷⁸⁾。

【分子標的薬】最近ではチロシンキナーゼ阻害薬である **imatinib** の効果も検討されており、Desurmont ら⁷⁷⁾は36%の腫瘍縮小あるいは安定化が得られたと報告している。一方、Chugh ら⁷⁹⁾は手術不能のデスマイド腫瘍に対し、1年の無増悪率が66%であるものの、腫瘍縮小は3%と報告しており、現時点では **imatinib** の効果は十分明らかとは言えない。

【殺細胞性化学療法】殺細胞性化学療法 (cytotoxic chemotherapy) については、主に doxorubicin (DOX)と dacarbazine (DTIC)の併用療法において高い奏効率が示されている⁸⁰⁾。わが国でも DOX+DTIC 療法の有効性が報告されているが毒性も高い点が問題となっている⁸¹⁻⁸³⁾。DOX+DTIC 療法以外では、methotrexate (MTX)と vinblastine (VBL)の有用性が報告されている⁸⁰⁾。

【治療法別効果】Desurmont ら⁷⁷⁾は各種薬物療法ごとの腹腔内デスマイド腫瘍に対する奏効率を比較し報告している。殺細胞性抗がん薬 77%, sulindac+tamoxifen 50%, tamoxifen 40%, imatinib 36%, sulindac 28%であることから、腹腔内デスマイド腫瘍に対しては、殺細胞性抗がん薬が最も奏効率が高く、治療の第1選択になりえるとしている。しかしながら、どのような腹腔内デスマイド腫瘍に対し、殺細胞性抗がん薬が第1選択となり得るかということに関し、十分な検討は行われておらず (retrospective なデータや単施設での治療経験によるため) 現在、標準治療は存在しない⁸⁴⁾。

[外科的治療]

- 腹腔外デスマイド腫瘍切除後の再発率は高い (20~25%) が、術後合併症は少ない。
- 切除後の再発の原因として、不完全切除だけでなく、切除創部に新生する場合も考えられるので、腫瘍辺縁の過剰な切除は控える⁸⁵⁾。
- 症状のない腹腔内デスマイド腫瘍に対する外科的治療は控える。(CQ4)
- 腹腔内デスマイド腫瘍による消化管通過障害には手術が考慮されるが、切除困難あるいは腸管大量切除が必要になることがある⁷⁸⁾。
- 完全切除例とバイパスを含む非切除例との間で生存率に差はないとする報告がある⁸⁶⁾。
- 本邦でのデータでは、腹腔外、腹腔内、混合性に対する治療は86%, 48%, 71%の症例で外科的切除が行われている⁸³⁾。

[Church の分類に基づいた腹腔内デスマイド腫瘍の治療]

- Church ら⁶⁸⁾の分類を参考にして作成した腹腔内デスマイド腫瘍の病期分類を表10に示す。

表 10 Church の分類⁶⁸⁾に準じた腹腔内デスマイド腫瘍の病期分類

	I	II	III	IV
大きさ	< 10 cm		10~20 cm	20 cm<
増大傾向	6 カ月間増大なし		あり	あり*
尿管閉塞	なし			あり
腸閉塞	なし			あり
腫瘍触知	なし		あり	
痛み	なし		あり	
生活制限	なし			あり
入院			なし	必要

* : 6 カ月以内に最大径が 50%以上の増加

●本邦での 26 例の解析では病期 I, III, IV が 11, 8, 7 例であり 10cm 未満で症状がある病期 II は稀であった。病期 I では手術をせずに非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) (主に sulindac) や化学療法が多い傾向にあり, 病期 III になると手術が 62.5%の症例に施行されており, 他にも NSAIDs (主に sulindac), ホルモン治療, 化学療法が高頻度で行われていた。

●前向きな検討は行われていないが, 病期 I では経過観察または NSAIDs, 病期 II では可能であれば手術および NSAIDs+tamoxifen, 病期 III では化学療法±NSAIDs±tamoxifen, 病期 IV では化学療法やバイパス手術などが選択肢となる。NSAIDs としては sulindac が主に用いられている。病期 I/II では死亡例はなく, 病期 III/IV の死亡率はそれぞれ 15%, 44%と報告されている (図 15)。尿管閉塞にはステント留置が推奨される^{68,87)}。

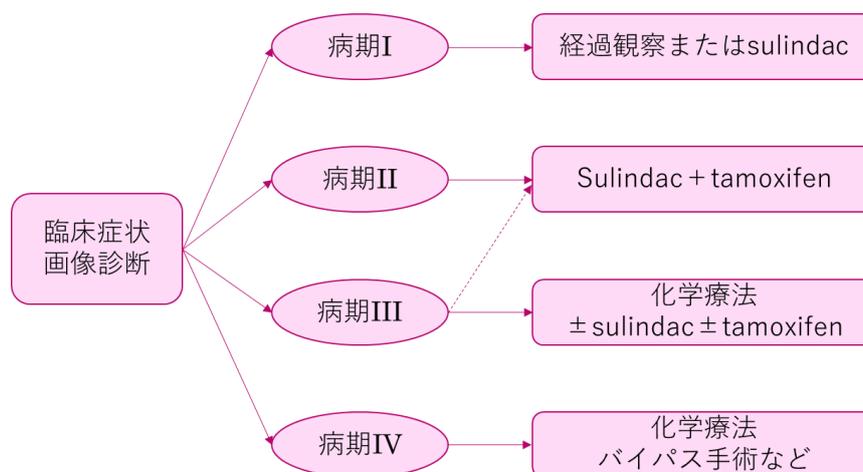


図 15 腹腔内デスマイド腫瘍の病期分類と治療方針

4)その他の大腸外随伴病変

●皮下の軟部腫瘍・骨腫などの腫瘍性病変と歯牙異常(図 16)は、FAP の補助診断として参考になる。

●非腫瘍性の先天性網膜色素上皮肥大(図 17)は大腸腺腫より早期に出現する。補助診断として参考になる(サイドメモ 6:先天性網膜色素上皮肥大)。腫瘍性病変として、デスマイド腫瘍のほかに、甲状腺癌, 副腎腫瘍, 肝芽腫, 脳腫瘍などが発生することがある(サイドメモ 6:ターコット症候群)。

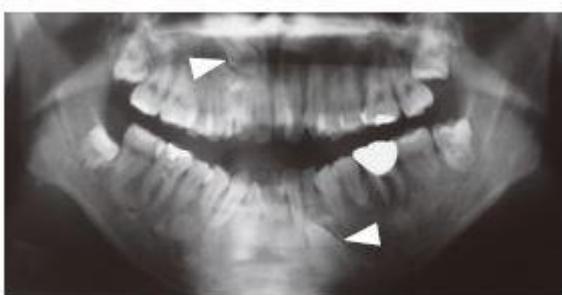


図 16 歯牙異常(埋没歯▽)



図 17 先天性網膜色素上皮肥大

サイドメモ 6

■先天性網膜色素上皮肥大／Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium: CHRPE

先天性網膜色素上皮肥大は網膜上の不連続平坦な色素性病変で、臨床症状はなく治療の必要はない。視力に影響はなく、悪性化もしない。FAP 患者の約 80%に合併し、生下時より認めることから、小児などの FAP 補助診断に有用である。

■ターコット症候群／Turcot syndrome (type 2)

APC 遺伝子バリエーションを有する大腸腺腫症に脳腫瘍(おもに小脳の髄芽腫)を合併するもので、ターコット症候群の type 2 に分類される(ターコット症候群 type 1 はリンチ症候群参照)。

4 サーベイランスと治療

1) 大腸腺腫のサーベイランス

・FAP に対する下部消化管サーベイランスについて、古典的 FAP では 10 歳を過ぎた頃から 1～2 年間隔で、AFAP では 10 歳代後半(18～20 歳)から 2～3 年間隔で行うことを強く推奨する。

●下部消化管サーベイランスを開始する年齢は、遺伝学的に FAP と診断された症例も遺伝学的検査未施行例も同様に考慮する。

●欧州のグループが行った 20 歳以下の FAP 患者における大腸癌発生に関する解析によれば、大腸癌の発生は 10 歳以前では認められず、11～15 歳の間で 0.2% に認められた¹²⁾。そのため、FAP 患者の下部消化管サーベイランス開始の推奨年齢は 10 歳を過ぎた頃から考慮する²⁵⁾。しかし、密生型 FAP では 10 歳未満でも大腸癌が発生することがある⁸⁸⁾ため注意を要する。

●AFAP では、古典的 FAP と比較して大腸癌の発生年齢は 10～15 年遅く⁸⁹⁾、30 歳未満での大腸癌の発生も稀であることから⁹⁰⁾、10 歳代後半(18～20 歳)より下部消化管のサーベイランスを開始する²⁵⁾。

●遺伝学的検査未施行例において、35 歳までに大腸腺腫が認められなければ FAP はほぼ否定できる。

●一般的に、1～2 年間隔 (AFAP では 2～3 年間隔) での下部消化管サーベイランスが推奨される。

2) 大腸腺腫の治療

・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) である (CQ5)。

主な術式として(サイドメモ 7:術式の名称)

- (1) 大腸全摘・回腸人工肛門造設術 (TPC)
- (2) 大腸全摘・回腸囊肛門 (管) 吻合術 (IPAA)
- (3) 結腸全摘・回腸直腸吻合術 (IRA)

がある (図 18, 表 11)。

・現在では大腸全摘・回腸囊肛門 (管) 吻合術が標準的術式と考えられ、施行される割合も多い⁹¹⁻⁹⁴⁾(CQ5)。

・一般的に 20 歳代で手術を受けることが推奨される。

[手術]

●近年予防的大腸切除において腹腔鏡下手術の割合が増加している (CQ7)。

- 予防的大腸切除時に腸間膜内にデスマイド腫瘍を認める場合には、デスマイド腫瘍の再発・増大や技術的な問題から IPAA は一般的に推奨されないが、一定の条件のもとでは許容される。(3. 随伴病変 3)デスマイド腫瘍)
- 女性の FAP に対する大腸全摘術は妊孕性が低下する可能性がある。(サイドメモ 8：手術と妊孕性・妊娠・出産)
- 薬物治療として非ステロイド系抗炎症薬非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) が試みられたが、有用性は明らかでない (CQ8)。

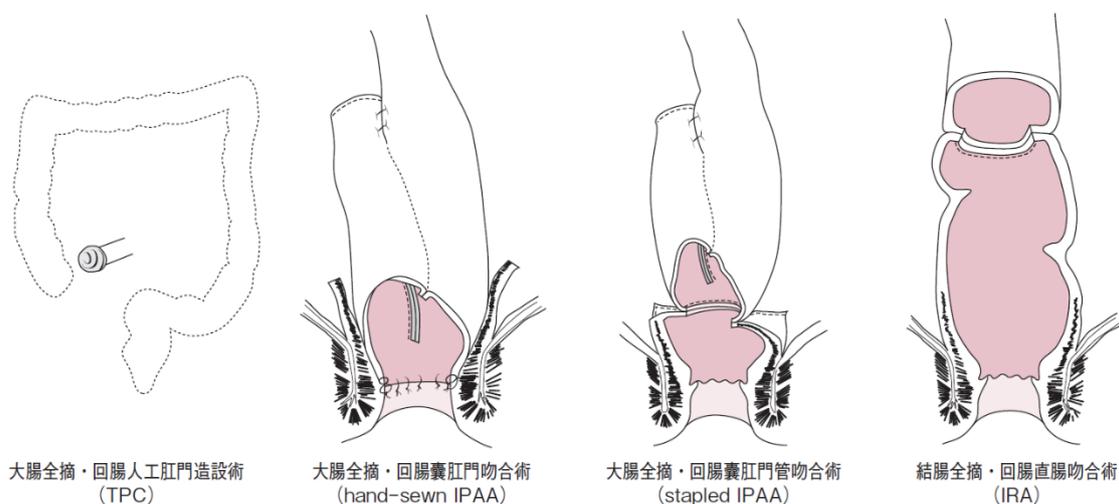


図 18 FAP に対する術式

表 11 FAP に対する術式の特徴

術式	大腸全摘・回腸人工肛門造設術 (TPC)	大腸全摘・回腸嚢肛門(管)吻合術 (IPAA)	結腸全摘・回腸直腸吻合術 (IRA)
利点	大腸癌は完全予防。	大腸癌はほぼ予防。 自然肛門機能の温存。	排便機能は良好。 比較的容易な手術手技。 IPAA よりも低い合併症率。
欠点	永久人工肛門による身体イメージの低下。	複雑な手術手技。 排便機能は不安定。 吻合部近傍の肛門管部粘膜への癌発生の危険は残る。 回腸嚢炎の可能性。	直腸癌発生の可能性 (腺腫の発生状況、遺伝子バリエーション部位、温存直腸の長さなどにより異なる)。

サイドメモ 7

■術式の名称

わが国では回腸囊肛門管吻合術を ileoanal canal anastomosis (IACA) と呼称することが多いが、欧米では回腸囊肛門管吻合術と回腸囊肛門管吻合術を区別せず一括して ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) と呼ぶことが多い。また、回腸囊肛門管吻合術を hand-sewn IPAA, 回腸囊肛門管吻合術を stapled IPAA と呼ぶこともある。回腸直腸吻合術 (ileorectal anastomosis : IRA) の吻合部の高さ (残存直腸の長さ) には明確な定義はなく、結腸全摘術も結腸亜全摘術も同義として扱われる。なお、大腸全摘・回腸人工肛門造設術は total proctocolectomy (TPC) と呼称されることが多い。

サイドメモ 8

■手術と妊孕性・妊娠・出産

デンマークの女性 FAP 患者 58 名を対象とした研究⁹⁵⁾では、妊孕性は 90% で、一般集団と同等であった。162 名のヨーロッパの女性 FAP 患者を対象とした研究では、手術を受けていない FAP 患者の妊孕性は一般集団と同等であった。また、IRA を受けた患者の妊孕性も一般集団と同等であったが、IPAA を受けた患者では妊孕率が 0.46 倍に低下していた⁹⁶⁾。一方、オランダの FAP 患者 138 例を対象とした研究では、妊孕性は術式とは関連がなく、初回手術の年齢と関連があると報告されている⁹⁷⁾。

IPAA 後の妊孕性低下の原因としては、術後の癒着が考えられている。Oresland ら⁹⁸⁾は大腸全摘後に子宮・卵管造影を行い、卵管の骨盤壁への癒着を 48% に、片側閉塞を 43% に、両側閉塞を 10% に認めたと報告している。

FAP と潰瘍性大腸炎の患者を含めた検討では、腹腔鏡による IPAA は、開腹手術よりも妊孕性が有意に高かったと報告されている⁹⁹⁾。しかし、FAP 患者を対象とした前向きな検討はない。

FAP と潰瘍性大腸炎の患者を含めた検討では、IPAA 後の妊娠・経膣分娩は安全であることが報告されているが^{100,101)}、IPAA 後の経膣分娩では会陰切開後の肛門括約筋の損傷と骨盤底筋の神経損傷を考慮する必要がある。

[予防的大腸全摘術の手術時期]

● 予防的大腸切除の時期については、①累積大腸癌有病率²²⁾、②腺腫密度¹⁰²⁾、③腺腫の大きさと形態、④その家系員の死亡年齢、癌発生年齢、およびデスマイド腫瘍発生状況⁵⁹⁾、⑤APC 遺伝子変異部位¹⁰³⁾、⑥患者の就学、就職などの環

境¹⁰⁴), ⑦回腸囊肛門(管)吻合術後の妊孕性⁹⁶)や男性性機能障害¹⁰⁵), ⑧下痢, 腹痛, 下血などの消化管症状, および⑨腫瘍の病理組織所見, などを総合的に考慮して決定する。

●大腸癌の有病率の点から, 典型的 FAP では早ければ 10 歳代後期から, 多くは 20 歳代に手術を受けることが推奨されている^{106, 107})。

●最近, InSiGHT(国際遺伝性消化管癌学会)は, 大腸腺腫の数と大きさ(polyp burden)を用いた内視鏡的評価によるステージングを提案し(表 12 参照), 下部消化管内視鏡検査の間隔や手術適応の判断が polyp burden と強く相関することを示した¹⁰⁸)。また, 経時的にみた polyp burden の明らかな増加は, 臨床上の手術適応の判断基準として用いられている¹⁰⁹)。評価者による polyp burden の一致率は十分とは言えないものの, polyp burden は下部消化管内視鏡検査の間隔や手術適応を決定し, 明らかに増加する場合は, 手術を考慮することが提案されている。

表 12 : InSiGHT ポリポーシスステージングシステム

部位	ステージ	ポリープ個数	大きさ (最大のもの)	大きさ1cm 以上の個数	高度異形成 または浸潤癌	ポリペクトミー
結腸	Stage 0	20個未満	5mm未満	0個	なし	適
	Stage 1	20~200個	不問			
	Stage 2	200~500個				
	Stage 3	500~1000個				
	Stage 4	1000個以上		不問	あり	不適
直腸	Stage 0	10個未満	5mm未満	0個	なし	適
	Stage 1	10~25個	不問	不問		
	Stage 2					
	Stage 3*	25個以上		不問	あり	不適
	Stage 4*					

* 鋸歯状ポリープは完全切除の可否を問わず

3) 大腸癌の治療

・進行大腸癌を伴う場合は進行大腸癌に対する標準的治療を行う。治癒が見込める場合には FAP の病態により術式を選択する。

●進行大腸癌を契機に発見された FAP に対する術式は, 大腸癌の進行度, 部位などを考慮して総合的に決定する。治癒切除が見込める場合には領域リンパ節

郭清を含む大腸全摘術や結腸全摘術も選択肢となるが、治癒切除が見込めない場合には散発性大腸癌の場合と同様の術式を選択する。

- FAP に合併する大腸癌に対する化学療法は、散発性大腸癌に対する化学療法と同様に行う。
- 大腸全摘術や結腸全摘術後においても、「大腸癌治療ガイドライン」に基づいた化学療法の選択が可能である。
- 転移巣に対しても、治癒切除が見込める場合には、散発性大腸癌に対する場合と同様に行う。

4) 大腸切除前に行う大腸外随伴病変に対する検査

- ・進行大腸癌合併の有無にかかわらず、大腸切除時には大腸外随伴病変をチェックしておくことが望ましいが、その有用性についてのエビデンスは乏しい。
- ・大腸切除前には、胃・十二指腸病変やデスマイド腫瘍の有無をチェックしておくことが推奨される。(CQ2)
- ・その他の腫瘍性病変に対する検査については、大腸切除後のサーベイランスの際に行ってもよい。(CQ9)

- 上部消化管内視鏡検査を行って、胃・十二指腸（乳頭部を含む）の腺腫や癌の有無をチェックする。
- デスマイド腫瘍の有無は触診、CT あるいは MRI でチェックする。
- 甲状腺癌（特に女性）に対する超音波検査は必ずしも大腸切除前に行う必要はないが、術後のサーベイランス計画には必ず組み込む。
- 一般的に、小腸造影や小腸内視鏡（カプセル内視鏡）検査は大腸手術前には行わない。小腸病変が疑われる症状・所見（術前画像診断を含む）がある場合には行う。(CQ10)
- 副腎腫瘍は頻度が低く、肝芽腫は2～3歳まで、脳腫瘍は青年期までに好発するので、これらの腫瘍性病変に対する術前検査は一般的に必要ない。

5) 大腸切除後のサーベイランス

- ・予防的大腸切除後に大腸粘膜が残存している場合には、新たに大腸癌が発生する可能性を考慮し、定期的な大腸内視鏡検査が必要である。
- ・大腸癌を合併する場合、散発性大腸癌の術後と同様のサーベイランスを行う。

●回腸直腸吻合術 (IRA) 後には、残存直腸の癌発生に対する長期間のサーベイランスが必要である。(サイドメモ 9: 結腸全摘・回腸直腸吻合術 (IRA) 後の直腸癌の発生リスク)

●回腸囊肛門管吻合術 (stapled IPAA) 後には通常直腸粘膜が 2~3 cm 残存するが、回腸囊肛門吻合 (hand-sewn IPAA) 後でもわずかに直腸粘膜が残存する可能性がある。したがって、stapled IPAA, hand-sewn IPAA のいずれにおいても、残存直腸に対する長期間のサーベイランスが必要である。

●IPAA 後の回腸囊内の腺腫発生頻度は 6.7~74%と報告されている^{56,110-112)}。また、癌が発生することも報告されているため^{113,114)}、長期間のサーベイランスが必要である。

●FAP に対する IPAA 後の回腸囊炎はおよそ 5%の患者に発生するが、潰瘍性大腸炎の術後よりも頻度は低い¹¹⁵⁾。臨床症状として、発熱、下痢、貧血が認められ、このような症状が出現したら、すみやかに大腸内視鏡検査を行う。

●進行大腸癌合併例で治癒切除が行われた場合には、散発性大腸癌と同様に再発に対するサーベイランスを行う。

サイドメモ 9

■結腸全摘・回腸直腸吻合術 (IRA) 後の直腸癌の発生リスク

IRA 後の長期観察では 24~43%に残存直腸に癌が発生する^{116,117)}。IRA 後 20 年までの経過で直腸を切除する必要があったのは、AFAP で 10%、非密生型 FAP で 39%、密生型 FAP で 61%であった¹¹⁸⁾。

外科技術の進歩とともに IPAA の割合が多くなっていること⁹¹⁻⁹³⁾、直腸癌の危険因子をより多く持つ症例に IPAA が選択されることにより、IRA 後の直腸切除率も 40%から 13%に減少し、IRA 後の残存直腸癌の累積発生率も減少している¹¹⁹⁻¹²¹⁾。

6) 大腸外随伴病変に対するサーベイランス

- ・大腸切除後 2~3 年以内に発生しやすいデスマイド腫瘍や、十二指腸癌などの悪性腫瘍の発生を念頭においたサーベイランスが必要である。

表 13 FAP に対する大腸切除後の残存直腸と主な随伴病変に対するサーベイランス

随伴病変	開始時期・方法
残存直腸腺腫	IPAA 術後は、年 1 回の大腸内視鏡検査と腺腫の摘除あるいは焼灼。
	IRA 術後は、半年に 1 回（年齢と腺腫密度に応じる）。
十二指腸腺腫・癌 （乳頭部含む）	大腸切除時あるいは 20～25 歳時のどちらか早い時期に、ベースラインの上部消化管内視鏡検査を行う。以降、腺腫の重症度に応じて定期的に繰り返す。
胃腺腫・癌	年 1 回（または十二指腸の検査と同時）の上部消化管内視鏡検査
甲状腺癌（女性）	年 1 回の甲状腺の触診と超音波検査，10 歳代後半から開始。
腹腔内デスマイ ド腫瘍	年 1 回の腹部触診。大腸切除後，特にデスマイ ド腫瘍の家族歴を有 する場合は 3 年毎に腹部および骨盤の CT または MRI 検査
脳腫瘍	年 1 回の診察。
空・回腸腺腫・癌	小腸の定期的な画像診断や小腸内視鏡検査は推奨されておらず，デ スマイ ド腫瘍の画像検査（CT/MRI）の際に可及的に観察。

文献¹³⁾を改変

●治療が必要な大腸外随伴病変は大腸切除後に発生することが多い。大腸切除後の残存直腸と大腸外随伴病変に対するサーベイランスについて、表 13 のような方法が提唱されている¹³⁾。

〔消化管〕

●胃底腺ポリポシスは、通常は過形成性ポリープであり、手術の適応はない。幽門前庭部を中心に腺腫が発生する。わが国では一般集団より、FAP の方が胃癌のリスクは高い。胃のサーベイランスは十二指腸とともに行う。(CQ2)

●十二指腸（乳頭部を含む）における癌発生頻度は高く、定期的な内視鏡による観察と腺腫に対する治療が必要である。(CQ2)

空・回腸に対する推奨されるサーベイランス法は確立されていない。空・回腸癌の発生はまれである。(CQ10)

〔デスマイ ド腫瘍〕

●デスマイ
ド腫瘍は大腸切除後 2～3 年以内に、腹壁や腸間膜，後腹膜に発生することが多い^{56,57)}。触診，画像診断，あるいは臨床症状（腹痛，腹満，腫瘤，消化管通過障害など）に注意する。

〔その他〕

●悪性腫瘍としては甲状腺癌（特に女性）に注意する。年 1 回の触診と超音波検査を行う。(CQ9)

5 家族（血縁者）への対応

- ・患者本人のほかに、家族（血縁者）にも遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。
- ・第1度近親者（親，子，兄弟姉妹）には疾患について十分な説明を行い，同意を得た上で大腸を中心とする消化管サーベイランスを行う。

〔遺伝カウンセリング〕

●FAPを含めた遺伝性腫瘍では，家族歴の聴取が必須事項であり，家系図^{122,123)}を用いて正確に記載・記録しておくことが望ましい（**図 19**）。

〔第1度近親者に対する対応〕

●家族（血縁者）に大腸腺腫（特に複数）がある場合はFAPの診断チャート（各論I **図 5: 遺伝性大腸ポリポーシス 診断のフローチャート参照**）に従う。

●大腸内視鏡検査で腺腫がなければ，およそ3年毎に大腸検査を行う。

●35歳過ぎまで複数回の大腸検査で腺腫がなければFAPはほぼ否定できる。

〔血縁者の遺伝学的診断〕

●遺伝学的検査を行う場合には，検査前後に医師および，あるいは専門家による遺伝カウンセリングが必要である。

●家系の中でAPC遺伝子の生殖細胞系列バリエーションが判明していれば，血液による遺伝学的検査で診断が確定する。

〔小児期のFAP〕

●消化管病変

・10歳代で大腸に複数の腺腫が出現する。多くは無症状であり，時に血便，貧血，下痢，便に粘液が混じるなどの消化器症状を伴う¹²⁴⁾。20歳未満の大腸癌の合併は極めて稀（FAP患者の0.2%未満¹²⁾である。ただし消化器症状がある場合には，年齢によらず大腸内視鏡検査を行う。

・FAPと診断されている場合，大腸病変については，12～14歳以降から予防的大腸切除術が行なわれるまで，1～3年毎に大腸内視鏡検査を行う¹²⁴⁻¹²⁶⁾。

・上部消化管病変については，小児期にも上部消化管にポリープを認めるものの，胃癌や十二指腸癌の報告はなく，原則として成人期に上部消化管内視鏡検査を開始する¹²⁴⁻¹²⁶⁾。

●消化管外病変

・肝芽腫：FAPの小児の2%未満に，主に3歳までに肝芽腫を合併する。肝芽腫のスクリーニング検査（4～6か月毎の腹部超音波検査と血清αフェトブロテイン）を推奨する意見^{125,126)}と，有効性のエビデンスがなく推奨できないとする意見がある¹²⁴⁾。FAPの家族歴のある乳幼児の保護者には，肝芽腫

のリスクについて説明し、保護者の希望を考慮のうえ個別に対応する。

- ・甲状腺癌：甲状腺癌に関し、FAPでは小児期でも発生することあるが、サーベイランスについては、成人同様確立していない。
- ・デスマイド腫瘍：小児期にも大腸切除術後に腹腔内デスマイド腫瘍の報告がある。
- ・先天性網膜色素上皮腫大 (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium:CHRPE)：CHRPEはFAPの患者の約80%に生下時から認める、網膜上の不連続平坦な色素性病変である。臨床症状はなく、治療の必要性はない。視力に影響なく、悪性化もしない。両側性または多発性のCHRPEは、FAP合併例に特徴的な所見である。

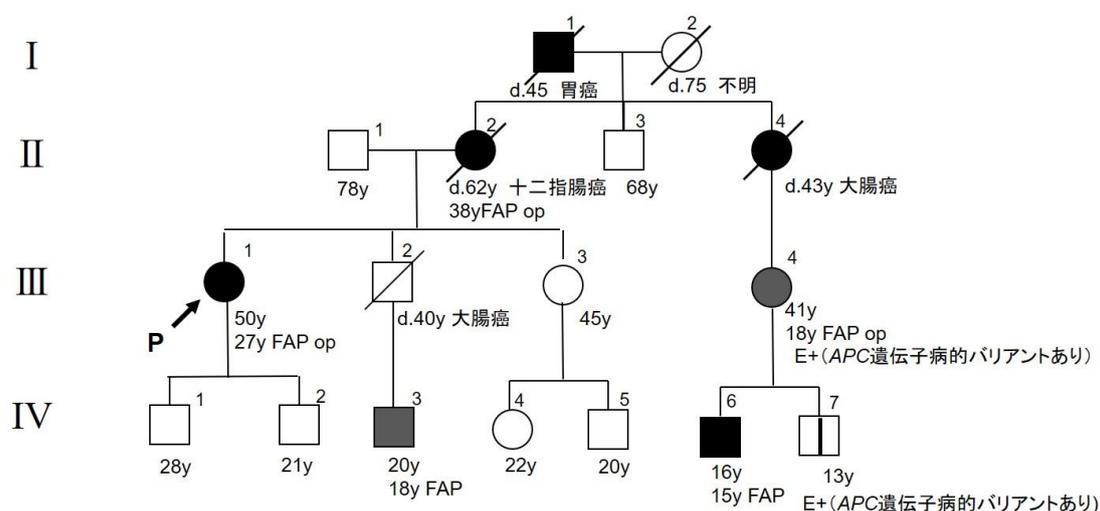


図 19 FAP の家系図記載例(記載方法の要点は付録:家系図の書き方・読み方の原則参照)

家系図の記号注釈

- ・ E+：検査で陽性（この場合 APC の遺伝学的検査にて病的バリエントを検出）
- ・ □：発症前病的バリエント遺伝子保持者
- ・ □¹³：個人の右上に個人番号を振ることがある

サイドメモ 10

■小児に対する遺伝学的検査と医療費助成制度

・小児に対する遺伝学的検査

FAP の家族歴を有する無症状の小児への、FAP の診断を目的とした遺伝学的検査

については、慎重な対応が必要である。日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月)において、未成年期に発症する疾患で発症前診断が健康管理上大きな有用性があることが予想される場合には、代諾者の了解に加えて、被検者の理解度に応じた説明を行い、本人の了解(インフォームド・アセント)を得ることが望ましいとされる。FAPの診断が確定することによる医療的ケア、心理的、社会的、経済的な益と害を被検者が理解し、意思決定に参加するように、遺伝カウンセリングが必要である。また、診断確定後にも遺伝カウンセリングを行い、継続的な支援体制を提供する。

医療費助成制度

- ・ FAPは小児慢性特定疾病事業の対象疾患になっている。18歳の誕生日までに申請すると、20歳の誕生日の前日まで医療費助成が受けられる。申請のための意見書の交付にあたっては、事前に小児慢性特定疾病指定医療機関ならびに指定医の認定を要する。

Clinical Questions

CQ1 : FAP において遺伝学的検査は推奨されるか？

臨床的に FAP と診断された患者に対し、治療法の選択やサーベイランスの参考、他の腺腫性ポリポーシスとの鑑別のために遺伝学的検査を行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

1. 臨床的に FAP と診断されている患者に対する遺伝学的検査

FAP の診断は臨床的に診断可能な場合が多いため、必ずしも遺伝学的検査を必要としない。FAP 患者の 20-25%は *de novo* 発生（新生発端者）であるため、家族歴がない場合でも *APC* 遺伝子に病的バリエーションを持つ場合がある¹²⁷⁾。また、*de novo* に発生した FAP の 20%は *APC* モザイク（2 診断 3）鑑別を要する疾患・病態参照）であるとの報告もある³¹⁾。

これまで、*APC* 遺伝子の変異の部位（遺伝型）は、大腸腺腫数やその他の随伴病変など（表現型）との関連が数多く報告されている^{27,28,118,128)}。そのため、遺伝型は、大腸切除術の時期、手術術式の選択、術後デスマイド腫瘍発生の予測、随伴病変のサーベイランスなどの参考になる場合がある。

2. AFAP の診断あるいは *MUTYH* 関連ポリポーシスやポリメラーゼ校正関連ポリポーシスとの鑑別

AFAP ではポリープ数が 100 個未満、常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴、随伴病変（胃底腺ポリポーシス、十二指腸腺腫、骨腫、デスマイド腫瘍、先天性網膜色素上皮肥大など）などから臨床診断は可能なことが多いが、*APC* 遺伝子バリエーションの同定は確定診断となる。

患者のみ、あるいは兄弟姉妹のみに 100 個未満の大腸腺腫が認められる場合には、常染色体劣性遺伝形式の *MUTYH* 関連ポリポーシスの可能性があり、*APC* 遺伝子の遺伝学的検査の後または同時に *MUTYH* 遺伝子の遺伝学的検査を行うと両者の鑑別に有用である。

ポリメラーゼ校正関連ポリポーシスは、*POLE* 遺伝子または *POLD1* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝性疾患であり、大腸腺腫は 100 個以下のことが多い^{37,129)}。大腸癌以外の腫瘍としては *POLE* 遺伝子バリエーションでは十二指腸腺腫や中枢神経系腫瘍を、*POLD1* 遺伝子バリエーションでは子宮内膜癌、乳癌、中枢神経系腫瘍を併発することが報告さ

れている^{38,39)}。

臨床的に FAP と診断されても APC 遺伝子バリエントが検出されない場合がある。欧米からの報告では、通常の検査方法で APC 遺伝子バリエントが検出されるのは古典的（典型的）FAP の約 60% であり、20~99 個の大腸腺腫を認める患者では、10% に APC 遺伝子変異、7% に両アレルの MUTYH 遺伝子変異を認め、10~19 個の患者では、それぞれ 5% と 4% である²⁰⁾。APC 遺伝子バリエントが検出できない理由としては、①使用した解析法では検出できないような APC 遺伝子の異常、②未知の大腸ポリポーシスの原因遺伝子の存在、③体細胞 APC モザイク、④MUTYH 関連ポリポーシス、⑤ポリメラーゼ校正関連ポリポーシスなどが考えられる。

CQ2 : FAP に対する上部消化管サーベイランスは推奨されるか？

FAP 患者では、一般集団と比較して胃癌・十二指腸癌（乳頭部癌を含む）のリスクが高いため、上部消化管サーベイランスを実施することを強く推奨する。
エビデンスレベル C
推奨度 1

FAP に対する上部消化管内視鏡検査は、胃底腺ポリポーシスの有無や十二指腸腺腫、十二指腸乳頭部腺腫の同定のために初回診断時には行うことが推奨される。サーベイランスの至適間隔については、本邦における胃癌の発生率および死亡率や、他臓器の病型との相関性、家系を含む背景因子との関連等について症例の蓄積による分析が必要である。わが国の FAP 患者の胃底腺ポリポーシスと胃腺腫の頻度は、それぞれ 50.2~64%、14.7~39% と報告されている^{49,130,131)}。胃底腺ポリポーシスがある場合には *Helicobacter pylori* (HP) の感染が少なく、胃粘膜萎縮を認めない傾向があるが、APC 変異部位や家系との特異的関連は研究段階である^{131,132)}。FAP 患者の胃癌の罹患率については、本邦からの報告によれば 3.1%~4.2%^{49,60)} とされるが、欧米からの報告では 0.6% と稀である⁴⁶⁾。本邦における FAP 患者の胃癌の報告は、胃底腺ポリポーシスを背景に発生する胃癌や HP 感染による胃粘膜萎縮を背景に発生する胃癌、高度異型腺腫の合併など一般集団よりも多様であり^{44,133,134)}、定期的な内視鏡検査での早期発見例が多い^{130,133,134)}。一方、APC 遺伝子変異に起因する胃限定ポリポーシスである GAPPS (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach) を背景に発症する胃癌は、悪性度が高いことから、初回診断時に鑑別が必要である¹³⁵⁾。

FAP における十二指腸腺腫、十二指腸癌の頻度はそれぞれ 39.2%、7.7% との報告があり⁴⁹⁾、十二指腸癌は大腸癌に次いで予後規定因子となりうる大腸外

合併疾患と考えられる。十二指腸腺腫に対する積極的治療の必要性および時期、手法についてのコンセンサスはないが、今後の課題である。十二指腸乳頭部腺腫に関しては FAP に合併する頻度は 52% で、長期経過による腺腫の slow growing な増大傾向が指摘されているが、癌化は 1% と稀であり、腺腫に対する積極的治療の必要はないとする報告がある^{136,137)}。

これまで、FAP 患者における上部消化管サーベイランスの有用性を検討した前向き試験は無いが、FAP 患者では、一般集団と比較して胃癌・十二指腸癌（乳頭部癌を含む）のリスクが高いため、上部消化管サーベイランスを実施することを強く推奨する。

CQ3 : FAP の十二指腸腺腫（乳頭部を除く）に膵温存手術 (Pancreas-sparing duodenectomy, PSD) は推奨されるか？

FAP の十二指腸腺腫に対すし、PSD を実施することを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

FAP 患者の乳頭部を除く十二指腸腺腫において、スピゲルマン分類の病期 IV 以上では手術が考慮される。手術術式には、膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy: PD)、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: PPPD) あるいは膵温存十二指腸切除術 (pancreas-sparing duodenectomy: PSD) がある。特に、幽門輪を温存せずに全十二指腸を切除する場合、膵温存全十二指腸切除術 (pancreas-preserving total duodenectomy: PSTD) と呼ぶことがある。

一般的には、PD や PPPD が選択されるが、近年、PSD の報告が増加している。

1999 年から 2010 年の間にデンマークの FAP の 13 例に対して PSD が行われたが、3 例の縫合不全を含む 6 例 (46%) に術後合併症を認めた、保存的に軽快した¹³⁸⁾。オランダの多施設後方視的研究によれば、FAP 患者の十二指腸腺腫に行われた十二指腸切除術の 51% (43 例中 22 例) が PSD で、術後合併症の頻度は PD や PPPD と同等であった¹³⁹⁾。1999 年以降の主流の術式となっている¹³⁹⁾。本邦からは、スピゲルマン病期 IV の十二指腸腺腫 10 例に対して PSD (PSTD) を施行した単施設の報告があるが、保存的に軽快した膵液瘻を 4 例と、手術部位感染と胆管炎をそれぞれ 1 例に認めているが、いずれも程度は軽く、feasible な治療法であるとしている¹⁴⁰⁾。

1995 年から 2012 年までの PSD に関する報告のまとめでは、全 96 例の 20% で全十二指腸が切除されており、80% では幽門輪が温存されていた¹⁴⁰⁾。幽門輪を温存した PSD 後の残存十二指腸粘膜からの癌発生に関する明確な答

えはないため、十二指腸の全切除が必要かどうかは議論の余地がある。

傾向スコアをマッチングさせた解析によれば、PSDはPDと比較して、手術時間は短く(391分 vs. 460分)、膵外分泌機能不全の頻度は低く(11% vs. 30%)、術後合併症の頻度や予後は同等であったものの、晩期の急性膵炎の頻度が高いことが報告されている(16% vs. 0%)¹⁴¹⁾。

術前に十二指腸腺腫と診断されていても、術後の組織学的検索で9.6~30%に癌が存在していることがあるため^{140,142)}、スピゲルマン病期の進行した例では注意を要する。手術に際しては、直前には慎重に十二指腸を観察し、適切な手術術式を選択することが肝要である。

CQ4 : FAP 患者における症状のない腹腔内デスマイド腫瘍に対する外科的治療は推奨されるか？

FAP 患者の症状のない腹腔内デスマイド腫瘍は、切除後の再発リスクが高く、自然消退する可能性もあるため、外科的切除を実施しないことを強く推奨する。

エビデンスレベル D

推奨度 1

FAP 患者のデスマイド腫瘍の診療に当たっては、散発性のデスマイド腫瘍と臨床的特徴が異なることを念頭に入れる必要がある。本邦においては、腹腔外、腹腔内、混合性デスマイド腫瘍に対する治療はそれぞれ86%、48%、71%の症例で外科的切除が行われていた⁸³⁾。

腹腔内デスマイド腫瘍は、大腸切除後の腸間膜内に発生することが多く⁵⁶⁻⁵⁸⁾、外科的切除を行った場合、腸管の大量切除が必要になることがある⁷⁶⁾。腹腔内デスマイド腫瘍に関する手術療法については、完全切除例とバイパスを含む非切除例との間で生存率に差はないと報告されている⁸⁶⁾。腹腔内デスマイド腫瘍は、完全切除しても10~68%に再発がみられることや⁶¹⁾、5~33%が自然消退すること⁶³⁻⁶⁵⁾、手術侵襲の大きさなどから⁷⁸⁾、安易な外科的治療は慎むべきである。腹腔内デスマイド腫瘍に対する外科的治療は、腸閉塞などの症状があるものに限定すべきであり¹⁴³⁾、症状のないものはChurchの分類^{68,71)}を参考に、経過観察¹⁴⁴⁾や薬物療法が推奨される。

なお腹腔外(大部分が腹壁)デスマイド腫瘍についても原則的に経過観察を行うが、運動制限等、生活の質に影響する場合には手術も考慮される。腹腔外デスマイド腫瘍切除後の再発率は高い(20~25%)が、術後合併症は少ない。切除後の再発の原因として、不完全切除だけでなく、切除創部に新たに発生する場合も考えられるので、切除する場合でも腫瘍辺縁の過剰な切除は控える⁸⁵⁾。

CQ5 : FAP に対する予防的大腸全摘術は推奨されるか？

古典的 FAP に対し, 予防的大腸全摘術・回腸囊肛門(管)吻合術(IPAA)を実施することを強く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 1

古典的 FAP では, IPAA が標準術式である⁹²⁾(図 20)。一般的に, 回腸囊は J 型¹⁴⁵⁾で作成されることが多い。IPAA は, 直腸粘膜を歯状線から切除して回腸囊と歯状線を手縫いで吻合する回腸囊肛門吻合術 (hand-sewn IPAA) と, 外科的肛門管と回腸囊を器械吻合する回腸囊肛門管吻合術 (stapled IPAA) とに大別される。前者の方が直腸粘膜の残存は少ないが, 術者の熟練を要するが, IPAA 後の合併症は手術チームの経験が増すとともに低下することも報告されている¹⁴⁶⁾。なお, IPAA の術後には, 回腸囊腺腫の発生が問題となる。男性, 18 歳未満, 胃腺腫の合併は, 回腸囊腺腫の発生リスクとして報告されおり, 長期的には癌化することもある¹⁴⁷⁾そのため, 大腸全摘術後であっても下部消化管内視鏡検査によるサーベイランスが必要である。

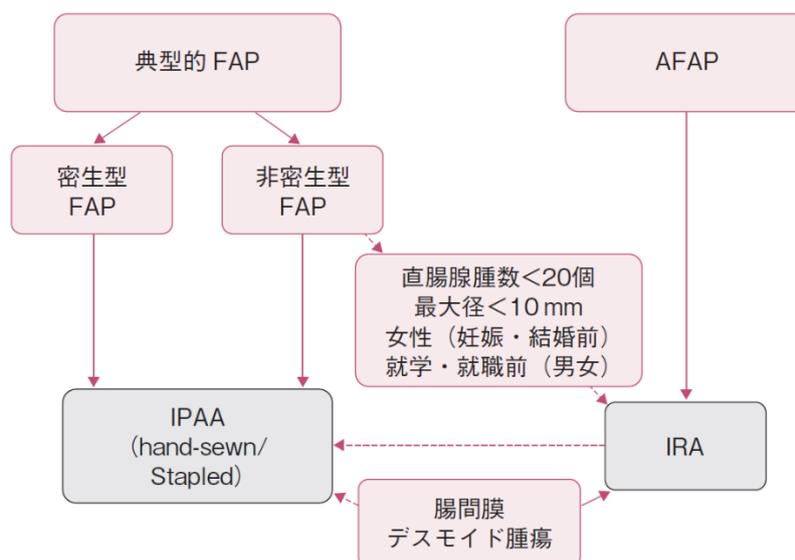


図 20 FAP に対する予防的大腸切除の術式選択

AFAP や, 非密生型で直腸腺腫数が 20 個未満かつ最大径 10 mm 未満の場合, 若年女性で妊娠を希望するもの, 就学・就職前の若年者などでは, IRA も考慮される^{92,148,149)} (サイドメモ 8 : 手術と妊孕性・妊娠・出産)。IPAA と IRA との比較を表 14 に示す。腸間膜デスモイド腫瘍を合併する症例では IPAA は困難な場合が多く IRA が選択されることが多いが, 回腸囊が骨盤底まで届けば

IPAA を行ってもよいとする見解もある¹²⁾。

表 14 IPAA と IRA の比較

	IPAA	IRA
排便回数 ¹⁵⁰⁾	多い	少ない
夜間排便 ¹⁵⁰⁾	多い	少ない
パッドの使用 ¹⁵⁰⁾	多い	少ない
便意切迫 (fecal urgency) ¹⁵⁰⁾	少ない	多い
術後性機能 ¹⁵⁰⁾	同等	同等
食事制限 ¹⁵⁰⁾	同等	同等
長期合併症 ¹⁵⁰⁾	同等	同等
再手術 ¹⁵⁰⁾	多い	少ない
残存直腸癌 ¹⁵⁰⁾	少ない	多い
術後デスマイド腫瘍発生 ^{58,67)}	多い	少ない

肛門温存術が普及する以前に行われていた大腸全摘・永久回腸人工肛門造設術は、予防的大腸切除の目的で施行されることはほとんどない⁹³⁾。

大腸癌研究会の多施設共同研究によれば、予防的大腸全摘術を受けた患者の年齢は 10 歳代の割合が減少し、20～40 歳代の割合が増えている¹⁵¹⁾。FAP の腺腫密度別 (密生型, 非密生型, AFAP) にみた大腸癌発生割合とその年齢は, 10% が 27 歳, 31 歳, 46 歳で, 50% が 41 歳, 48 歳, 59 歳であった。この結果から, 古典的 FAP では, 20 歳を過ぎた頃より内視鏡所見を参考に予防的大腸全摘術について考慮する(3 サーベイランスと治療 2)大腸腺腫の治療[予防的大腸全摘術の手術時期]参照)。また, AFAP における大腸癌の発生は比較的高齢であることから, 内視鏡所見を参考に個別に決めてよい。

なお, わが国の一部の施設では手術拒否例に対し, 大腸内視鏡治療によるサーベイランスが試みられている。(サイドメモ 11)

サイドメモ 11

■ FAP における大腸癌予防のための大腸ポリープの内視鏡的摘除

大腸内視鏡治療手技の進歩により, 安全に多数の大腸ポリープを摘除することができるようになったため, 手術拒否例について, 多数の大腸ポリープを内視鏡的に摘除しつつ経過観察を行う研究が試みられた¹⁵²⁾。この報告では, 内視鏡治療における穿孔や重篤な出血は認められず, 経過観察中に進行癌の発生も認めなかった。本研究は, 単施設で行われたものであり, 現在,

多施設共同前向き研究が行われている。安全性と有効性をみる探索的臨床第 I・II 相試験であり、介入期間の大腸手術の有無をエンドポイントとしている。

CQ6 : FAP に対する大腸全摘・回腸肛門(管)吻合術(IPAA)において一時的回腸人工肛門造設は推奨されるか？

FAP に対する大腸全摘・回腸肛門(管)吻合術(IPAA)において一時的回腸人工肛門を造設することを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

IPAA 術後の合併症を比較したメタアナリシスによると、一時的回腸人工肛門造設群は非造設群より縫合不全は少ないものの、吻合部狭窄、腸閉塞が多いことが報告されている¹⁵³⁾。

一時的回腸人工肛門の造設を回避できる条件として、①器械吻合(stapled IAPP)である、②吻合部に緊張がかかっていない、③完全に吻合が行われた、④十分な止血が得られた、⑤吻合部からの空気の漏れがない、⑥栄養失調や感染、貧血、ステロイドの常用がない、などが挙げられている¹⁵⁴⁾。このような観点から、IPAA 術後の縫合不全や骨盤内膿瘍が生じても、なるべく軽微な状態に抑えるために、一時的回腸人工肛門を造設することは有用と考えられる。ただし、以上の報告は潰瘍性大腸炎と FAP の症例を合わせた報告であり、その内訳でも FAP の割合は少ないことに注意が必要である。

FAP のみを対象にした IPAA の報告では、一部の stapled IPAA を除き、ほとんどの症例で一時的回腸人工肛門が造設されていた^{155,156)}。20 歳未満の FAP 患者に対し一時的回腸人工肛門造設の有用性を検討した報告によると、一時的回腸人工肛門非造設例は長期的な排便コントロールは良好であるが、術後 30 日以内の縫合不全率は一時的回腸人工肛門造設例と比べて有意に高く(17.2% vs. 0%, $p=0.002$)、再手術率も高かった(20.7% vs. 4.6%, $p=0.02$)¹⁵⁷⁾。また、一時的人工肛門造設例は 97 例中 21 例にデスマイド腫瘍が発生し、一時的人工肛門非造設例は 18 例のみではあるが 1 例も認めなかったとする報告もある(22% vs. 0%)¹⁵⁸⁾。ただし、対象のほとんどが stapled IPAA であり、hand-sewn IPAA における一時的回腸人工肛門造設についてはさらなる検討が必要である。

大腸癌研究会の多施設共同研究において、IPAA の際は一時的回腸人工肛門が造設されたのは 55%であり、腹腔鏡下手術でより高率であった(77.8% vs. 38.1%, $p<0.0001$)⁹⁴⁾。また、一部の high volume center では hand-sewn

IPAA が多く施行され、一時的回腸人工肛門造設例は少なかった¹⁵⁹⁾。

一時的回腸人工肛門造設術後の人工肛門閉鎖術に関するシステムティック・レビュー¹⁶⁰⁾では、人工肛門閉鎖術は安全であるが、腸閉塞を 7.6%(再手術は全体の 2.9%)、縫合不全を 2.0%、創部感染を 4.0%、晩期合併症としてヘルニアを 1.9%、腸閉塞を 9.4%に認めるなど全体の 16.5%に合併症を認めた。

以上を勘案すると、選択された FAP 症例に対し、IPAA 時に一時的回腸人工肛門造設を回避することは可能であるが、その適応基準を決定するのは容易ではない。したがって、一時的回腸人工肛門造設のメリット、デメリットのバランスを考慮した上で、個別に対応するのが現実的である。

CQ7 : FAP に対する腹腔鏡下手術は推奨されるか？

FAP に対する大腸切除術において腹腔鏡下手術で行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

近年、予防的大腸切除の術式として大腸全摘・回腸肛門（管）吻合術（IPAA）も結腸全摘・回腸直腸吻合術（IRA）も、ともに腹腔鏡下手術の割合が増加している（IPAA: 23～53%、IRA: 58～62%）^{119,161-163)}。これまでの後方視的研究では、腹腔鏡下手術では手術時間が長いものの、術後合併症率、死亡率、再手術率、再入院率には差はなく^{162,164-167)}、整容性に優れ術中出血量も少なく、在院日数も短かった^{164,165,167)}。また、腹腔内の癒着が少ないことから、術後腸閉塞も少なく、さらに女性では術後妊孕性の低下が少ないとの報告もある¹¹⁹⁾。術後の性機能、肛門機能も腹腔鏡下手術と開腹手術の間で差を認めなかった^{94,161)}。また、特に IRA では腹腔鏡下手術のほうが、術後デスマイド腫瘍の発生が少ないという報告がある^{168,169)}。2000 年から 2012 年までの症例を集計した大腸癌研究会の多施設共同研究によれば、近年の腹腔鏡下手術の割合は 70%を超え⁹³⁾、IPAA の 171 例中 74 例（43%）、IRA の 85 例中 52 例（61%）に腹腔鏡下手術が行われていた⁹⁴⁾。

大腸癌を合併する FAP 患者に対する腹腔鏡下手術については、一般集団の大腸癌を対象とする開腹手術と腹腔鏡下手術を比較した大規模ランダム化比較試験が参考になる^{170,171)}。FAP 患者の進行大腸癌合併例における腫瘍学的見地からの安全性についての前向き試験は見当たらない。実際には、散発性結腸癌・直腸癌と同様のリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下大腸全摘あるいは結腸全摘術が実地臨床では広く行われていると考えられるが、手術成績の詳細は不明である。

腹腔鏡下手術の手術時間は長いものの短期成績を含む安全性は担保されて

おり、本疾患に対する腹腔鏡下手術は施設の習熟度（腹腔鏡下手術および本疾患に対する理解）に応じて十分なインフォームド・コンセントのもとに適応を決定する。大腸癌を合併する症例に対しても、腹腔鏡下手術は選択肢の1つになり得るが、癌の進行度、部位などを考慮の上適応を決定し、日本内視鏡外科学会の「内視鏡外科診療ガイドライン」¹⁷²⁾などの各種ガイドラインを参考に実施する。

CQ8：FAPの大腸腺腫に対する化学予防は推奨されるか？

FAPの大腸腺腫に対する化学予防に関し、効果と安全性の面から有効な薬剤はないため、実施しないことを強く推奨する。

エビデンスレベル A

推奨度 1

非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）のひとつである **sulindac** について、FAP 患者に対する化学予防の効果を検証する研究が行われてきた。ランダム化比較試験において、**sulindac** の投与は FAP 患者の大腸腺腫の発生を抑える効果はないが¹⁷³⁾、大腸腺腫数とサイズの増大を抑制する効果が示されている¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾。しかし、**sulindac** 中止後には大腸腺腫数もサイズも増大する¹⁷⁴⁾。IRA 後の FAP 患者に対する **sulindac** の長期投与では、大腸腺腫数とサイズの増大、異型腺腫の発生を抑制するものの、半数に直腸粘膜障害が認められた¹⁷⁷⁾。これまでに **sulindac** により FAP 患者の大腸癌発生リスクを低下させるというエビデンスはなく、**sulindac** 中止後の増大や長期投与による粘膜障害を考慮すれば、**sulindac** の化学予防としての効果は限定的である。

COX-2 選択的阻害剤であるセレコキシブによる化学予防のランダム化比較試験では¹⁷⁸⁾、大腸腺腫数とサイズの減少が認められたが、心血管イベントのリスク増加が問題となっている¹⁷⁹⁾。魚油であるエイコサペンタエン酸は FAP 患者の大腸腺腫の数とサイズを縮小したとするランダム化比較試験の報告があるが¹⁸⁰⁾、一般集団において大腸腺腫の発生リスクを下げる効果は認められていない¹⁸¹⁾。

CAPP1 試験は、若年 FAP 患者（10～21 歳）に対し、高用量アスピリン（600mg/日）および難消化性デンプンによる化学予防の効果を検証するためのランダム化比較試験であるが、どちらも S 状結腸～直腸の腺腫数の減少は認めなかった¹⁸²⁾。我が国においては低用量アスピリン（100 mg/日、6～10 ヶ月間投与）を用いた小規模な二重盲検ランダム化試験（J-FAPP Study II）が行われたが、主要評価項目である腺腫サイズの減少は見られなかった¹⁸³⁾。FAP 患者において、アスピリンにより大腸腺腫数とサイズの増大を抑制するとする報

告はない。

CQ9 : FAP 患者において消化管外病変のサーベイランスは推奨されるか？

現時点では、FAP 患者において消化管外病変のサーベイランスを行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

FAP 患者では、甲状腺癌や脳腫瘍、副腎腫瘍などの消化管外悪性腫瘍を発生することがあり、注意が必要である。

甲状腺癌は FAP 患者の 2.6～11.8%に合併する^{60,184,185}。ほとんどが女性であり(男:女=1:44～80)、平均年齢は 25-33 歳である。女性の FAP 患者の 11.1%、男性の 0%に合併するという報告がある。大部分が乳頭癌であり、とくに篩型(篩・モルラ型) cribriform-molula variant という特徴的な組織像を呈するものが 50%以上を占める^{186,187}。篩型乳頭癌が見つければ、FAP を疑い大腸内視鏡検査を行うべきである。多発性、両側性の頻度がそれぞれ 28.6～69%、42～67%と高い。しかし、予後は良好であるため、必ずしも甲状腺全摘術が推奨されるわけではない¹⁸⁸。FAP 患者のスクリーニングとして、触診に加えて超音波検査を推奨する報告がある。

FAP 患者に脳腫瘍が合併することが知られている(ターコット症候群 type2)。脳腫瘍としては、髄芽腫が最も多く(約 60%)、星細胞腫、上衣腫、松果体芽腫、神経節膠腫、頭蓋内咽頭腫などが報告されている¹⁸⁹。FAP 患者では、脳腫瘍を発症するリスクは一般集団の 7 倍(髄芽腫は 92 倍)であり、平均年齢は 18.5 歳と若い。

FAP 患者の 7.4～16%に副腎腫瘍が合併する¹⁹⁰⁻¹⁹²。最近、Shiroky らは、FAP 患者 311 例を調べ 48 例(16%)に副腎腫瘍を認め、診断時の平均年齢は 45 歳、両側性は 23%であったと報告した¹⁹⁰。大部分は CT 検査により偶然発見されたものであり、80%が腺腫、97%以上が良性(他に骨髄脂肪腫、過形成など)、癌は 1 例(約 2%)のみであった。

CQ10 : FAP に対するカプセル内視鏡検査は推奨されるか？

FAP に対するカプセル内視鏡検査は、上部消化管内視鏡検査では観察できない範囲に悪性腫瘍の発生が疑われる場合、実施することを弱く推奨する。

エビデンスレベル D

推奨度 2

FAP に対するカプセル内視鏡検査について、大腸手術後や若年者でも安全に完遂できることが報告されている¹⁹³⁻¹⁹⁶。ただし、大腸手術後では、事前の通過障害の有無の確認や検査後のカプセル回収に注意しカプセル内視鏡検査を行うことが肝要である¹⁹⁷。乳頭部を含む十二指腸の観察に関しては、カプセル内視鏡検査よりも上部消化管内視鏡検査の方が優れている（上部消化管サーベイランスの項を参照）ことが2つの前向き試験観察研究^{195,196}により示されたため、可能な限り上部消化管内視鏡検査で観察することが望ましい。

FAP におけるカプセル内視鏡検査検査での空・回腸ポリープの発見率は30.4～60%と報告されている¹⁹³⁻¹⁹⁶。空・回腸ポリープの発生には十二指腸ポリープの発生と正の相関がみられることがメタアナリシスの結果により報告されている¹⁹⁵。カプセル内視鏡を用いた空・回腸ポリープの発生部位に関する研究では、29例のFAPのうち21例に小腸ポリープを認め、近位空腸では76%に認めたのに対して遠位空腸と回腸では3%であった¹⁹⁸。しかし、小腸ポリープからの発癌頻度は不明であり、本邦におけるFAPの空・回腸癌の報告は少なく、カプセル内視鏡検査を用いた小腸の検索の有用性は示されていないため、上部消化管内視鏡検査では観察できない範囲に悪性腫瘍の発生が疑われる場合、FAP に対するカプセル内視鏡検査を実施することを弱く推奨する。

各 論

III. リンチ症候群

(Lynch syndrome)

1 概要

- ・リンチ症候群（Lynch syndrome）は、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列バリエントを主な原因とする常染色体優性遺伝性疾患である（**サイドメモ 12**: ミスマッチ修復機構）。
- ・患者・家系内に大腸癌，子宮内膜癌をはじめ，さまざまな悪性腫瘍が発生する。

〔臨床像〕

- 一般の大腸癌に比べ若年発症，多発性（同時性，異時性）で，右側結腸に好発し，散発性大腸癌より低分化腺癌の頻度が高い。腫瘍内リンパ球浸潤，髄様増殖，粘液癌・印環細胞癌様分化，クローン様リンパ球反応などの組織学的特徴がある（6,199-201）。（MSI-H 大腸癌に特徴的な病理組織学的所見〔p.xx〕）
- 大腸癌以外に，子宮内膜癌をはじめ，卵巣癌（**CQ2**），胃癌，小腸癌，胆道癌，膵癌，腎盂・尿管癌，脳腫瘍，皮膚腫瘍など多彩な悪性腫瘍（関連腫瘍）が発生する（**CQ1**）。近年，乳癌，膀胱癌²⁰²，前立腺癌²⁰³についてもリンチ症候群関連腫瘍の可能性が報告されている。
- リンチ症候群における関連腫瘍の発生リスクは，原因遺伝子の種類や変異のタイプ，環境因子などにより異なる。また遺伝子バリエント保持者（以下「バリエント保持者」とする）に関連腫瘍が必ず発生するとは限らない（14,199,204-209）（**表 15**）。

表 15 リンチ症候群における関連腫瘍の累積発生率（70 歳まで）

種類	累積発生率
大腸癌	54～74%（男性） 30～52%（女性）
子宮内膜癌	28～60%
胃癌	5.8～13%
卵巣癌	6.1～13.5%
小腸癌	2.5～4.3%
胆道癌	1.4～2.0%
膵癌	0.4～3.7%
腎盂・尿管癌	3.2～8.4%
脳腫瘍	2.1～3.7%
皮脂腺腫瘍	不明

文献 14,199,204-208)より作成

〔主な原因遺伝子〕

●第3番染色体上の *MLH1* 遺伝子

第2番染色体上の *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* 各遺伝子

第7番染色体上の *PMS2* 遺伝子

のいずれかの生殖細胞系列変異 (*EPCAM* 遺伝子の場合には 3'側の欠失のみ)

〔遺伝形式〕

●常染色体優性遺伝

〔がん化のメカニズム〕

●リンチ症候群では、ミスマッチ修復遺伝子の片方のアレルに生殖細胞系列の病的バリエーションを有しており、後天的にもう片方の野生型アレルに変異（あるいはプロモーター領域のメチル化）が加わるとミスマッチ修復機構が損なわれる。その結果、ゲノムの単純な反復配列であるマイクロサテライト領域に反復回数の異常（不安定性）が好発するようになる。腫瘍抑制 (*TGFBR2* など)、細胞増殖、DNA修復 (*MSH3*, *MSH6* など) やアポトーシス (*BAX* など) などに関わる遺伝子産物（タンパク）をコードする領域には反復配列が含まれており、これらの領域に変異が起こりやすい。

●リンチ症候群における大腸癌においても、散発性の大腸癌と同様に腺腫からがん化する経路の存在が示唆されている。詳細は不明な点も多い。(各論1, 図3: FAPとリンチ症候群の代表的ながん化のメカニズム)

●*EPCAM* (*TACSTD1*) 遺伝子は、*MSH2* 遺伝子の上流に隣接する遺伝子で、この遺伝子の3'側（後半部分、転写を終結するのに必要な配列）の欠失がリンチ症候群の原因となる。この欠失により *MSH2* 遺伝子のプロモーター領域に異常メチル化が起こり、*MSH2* タンパクの発現が消失する。*EPCAM* 遺伝子欠失例では、*MSH2* 遺伝子バリエーションによるリンチ症候群と比べて、大腸癌のリスクはそれほど変わらないが、子宮内膜癌のリスクは低い²¹⁰⁾。*EPCAM* 遺伝子欠失は、リンチ症候群の1~3%の原因となることが報告されている²¹¹⁾。

〔頻度〕

- 近年の報告によると全大腸癌の0.7~3.7%⁸⁻¹⁰⁾占めると推定されている。
- わが国の一般集団における頻度は不明である。

サイドメモ12

■リンチ症候群の名称の変遷

1966年にHenry T. Lynchら²¹²⁾が大腸癌や子宮内膜癌が多発する複数の家系を報告した。1984年にBolandら²¹³⁾により癌発生が大腸癌に限られるリンチ症候群Iと、大腸

以外の臓器にも癌のみられるリンチ症候群Ⅱに分類され、これを区別しない場合はリンチ症候群あるいは HNPCC と呼ばれるようになった。1990 年、アムステルダムで行われた国際研究グループ ICG—HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC) のワークショップで HNPCC に名称が統一され、統一した基準で HNPCC 家系を集積するためのアムステルダム基準 (アムステルダム基準Ⅰ) ²¹⁴⁾が提唱された。1993 年以降、本疾患の原因遺伝子が相次いで報告された。その結果、原因遺伝子の変異を認めてもアムステルダム基準Ⅰを満たさない家系や、アムステルダム基準Ⅰを満たしても原因遺伝子が同定されない家系が数多く認められることが判明した。そこで 1998 年に子宮内膜癌などの大腸癌以外の悪性腫瘍の発生を考慮した改訂アムステルダム基準 (アムステルダム基準Ⅱ) (表 16) が HNPCC の共同研究目的に提唱された ²¹⁵⁾。その後、HNPCC の名称について繰り返し検討された結果、大腸以外の臓器にさまざまな悪性腫瘍が発生する本疾患の特徴を踏まえ、HNPCC の名称ではふさわしくないと考えられるようになった。現在は報告者の Lynch 博士の名にちなんでリンチ症候群の名称を用いることが多くなっている。

■ミスマッチ修復機構

細胞は DNA 複製の際に生じた誤った塩基対合 (ミスマッチ) を発見し、修復する働きをもつ。ミスマッチ修復機構が損なわれるとミスペアや単純繰り返し配列の挿入・欠失の頻度が 10~1,000 倍高くなり、マイクロサテライト領域の不安定性を生じる (サイドメモ 14 : MSI 検査の方法と結果の評価)

■ Germline epimutation

近年、リンチ症候群の一部で、腫瘍発生にエピメューテーション (epimutation) が関与していることが明らかにされた。エピメューテーションとは、塩基配列には変化がないが、DNA のメチル化異常など遺伝子発現に関わる分子の修飾により遺伝子発現に変化をもたらす現象である。まれではあるが、生殖細胞系列の *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の異常メチル化がリンチ症候群の原因になることが報告されている ²¹⁶⁾。

2 診 断

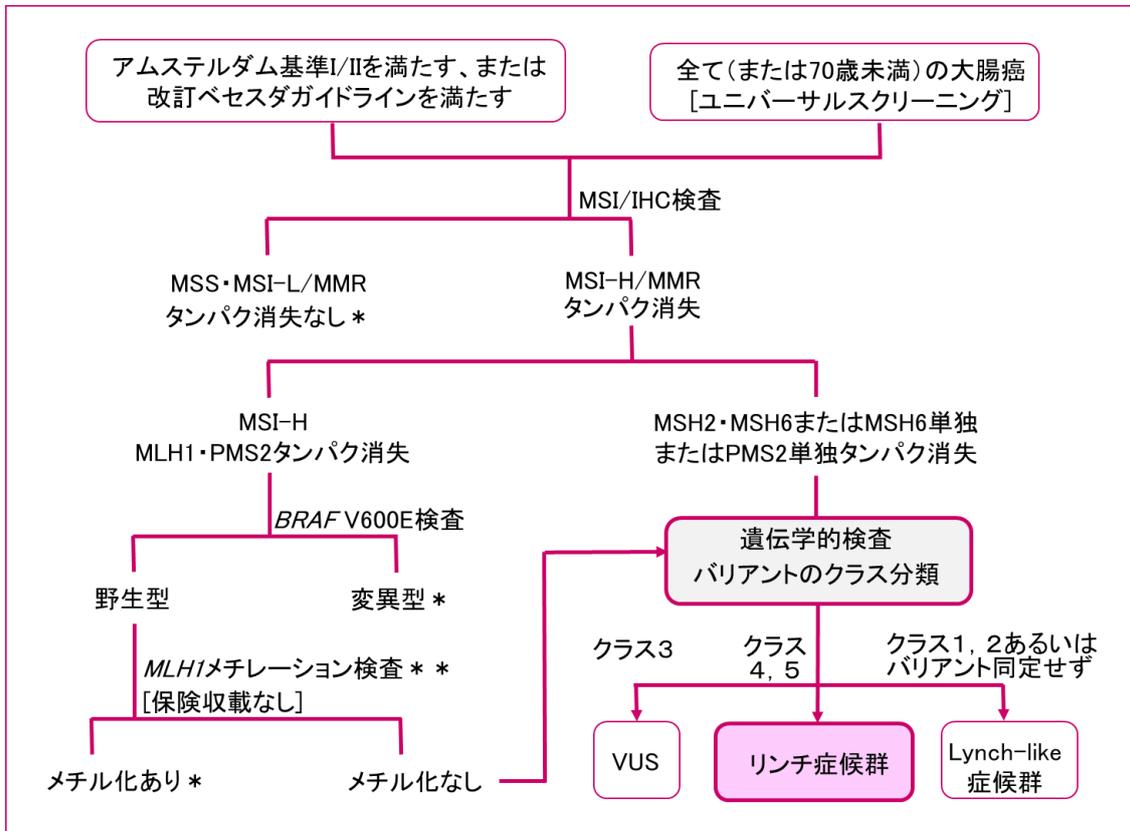


図 21 リンチ症候群の診断手順

マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI), 高頻度 MSI (high-frequency MSI: MSI-H), 低頻度 MSI (low-frequency MSI: MSI-L), マイクロサテライト安定性 (microsatellite stable: MSS), ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR), 病的か不明なバリエント (variant of uncertain significance: VUS), * 遺伝学的検査に進まない, ** BRAFV600E 検査を行わずに MLH1 メチレーション検査のみを行っても良い。

1) 診断の流れ

・リンチ症候群が疑われる臨床病理学的情報 (家族歴を含む) を有する患者に対し, 以下の STEP1 から STEP3 の手順で確定診断する (図 21)。

STEP1 : アムステルダム基準 II²¹⁵⁾ (表 16, 図 22A, 22B) あるいは改訂ベセスダガイドライン²¹⁷⁾ (表 17) を満たすかを確認する (第 1 次スクリーニング)。ユニバーサルスクリーニングでは, 全て (あるいは 70 歳以下) の大腸癌や子宮内膜癌が STEP2 に進む (CQ14)。

STEP2: 腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability: MSI) 検査, あるいは原因遺伝子産物に対する免疫組織学的検査を行い, 高頻度 MSI (high-frequency MSI : MSI-H) または免疫染色でミスマッチ

修復タンパクの消失を確認する（第2次スクリーニング）。（**サイドメモ 13:** リンチ症候群のスクリーニング検査における MSI 検査の注意点 [p.xx], **サイドメモ 14** MSI 検査の方法と結果の評価 [p. xx]）

MSI-H または MLH1, PMS2 の発現消失を示す症例で、腫瘍組織が *BRAFV600E* バリエント、あるいは *MLH1* プロモーターメチル化陽性であれば、STEP3 に進まなくてよい。

STEP3：確定診断として、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列における病的変異を同定する（保険収載されていない）。（**CQ15**）

ユニバーサルスクリーニング：

近年、欧米では全て（あるいは70歳以下）の大腸癌や子宮内膜癌に対し、MSI 検査やミスマッチ修復タンパクに対する免疫染色を行うユニバーサルスクリーニングがリンチ症候群の診断に関し、感度と費用対効果の高い方法として推奨されている。

●MSI 検査、ミスマッチ修復タンパク質に対する免疫染色、および両者の併用によるスクリーニング感度は、近年のプール解析においてそれぞれ 0.93 (95%信頼区間：0.87~0.96), 0.91 (95%信頼区間：0.85~0.95), 0.97 (95%信頼区間：0.90~0.99)と、いずれも高い感度が示されている²¹⁸⁾。

●ユニバーサルスクリーニングから得られた海外からの報告によるリンチ症候群の頻度は2.4~3.7%と報告されている^{8,9)}。

●高齢の大腸癌患者では、リンチ症候群患者が含まれる割合が相対的に低い一方、散発性ミスマッチ修復異常大腸癌の頻度が高い傾向がある^{10,219,220)}。このため、スクリーニングの効率と費用対効果を考慮し、大腸癌患者全例ではなく、70歳未満など、一定の年齢以下の患者を対象としてスクリーニングを行うことも提唱されている。

●欧米ではリンチ症候群のスクリーニング検査としての MSI 検査、免疫染色の施行には患者の個別同意が必要ないと考えられているが、国内ではリンチ症候群のスクリーニング検査を行うことに関して事前説明を行うことが望ましいとされている²²¹⁾。

STEP1 第1次スクリーニングに用いる基準

表 16 アムステルダム基準 II (1999)²¹⁵⁾

少なくとも3人の血縁者が HNPCC (リンチ症候群) 関連腫瘍 (大腸癌, 子宮内膜癌, 腎盂・尿管癌, 小腸癌) に罹患しており, 以下のすべてを満たしている。

1. 1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である。
2. 少なくとも連続する2世代で罹患している。
3. 少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている。
4. 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。
5. FAPが除外されている。

表 17 改訂ベセスダガイドライン(2004)²¹⁷⁾

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

1. 50歳未満で診断された大腸癌。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍*がある。
3. 60歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見**を有する大腸癌。
4. 第1度近親者が1人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち一つは50歳未満で診断された大腸癌。
5. 年齢に関わりなく、第1度あるいは第2度近親者の2人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。

* : 大腸癌, 子宮内膜癌, 胃癌, 卵巣癌, 膵癌, 胆道癌, 小腸癌, 腎盂・尿管癌, 脳腫瘍 (通常はターコット症候群にみられる glioblastoma), ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

** : 腫瘍内リンパ球浸潤, クロウン様リンパ球反応, 粘液癌・印環細胞癌様分化, 髄様増殖

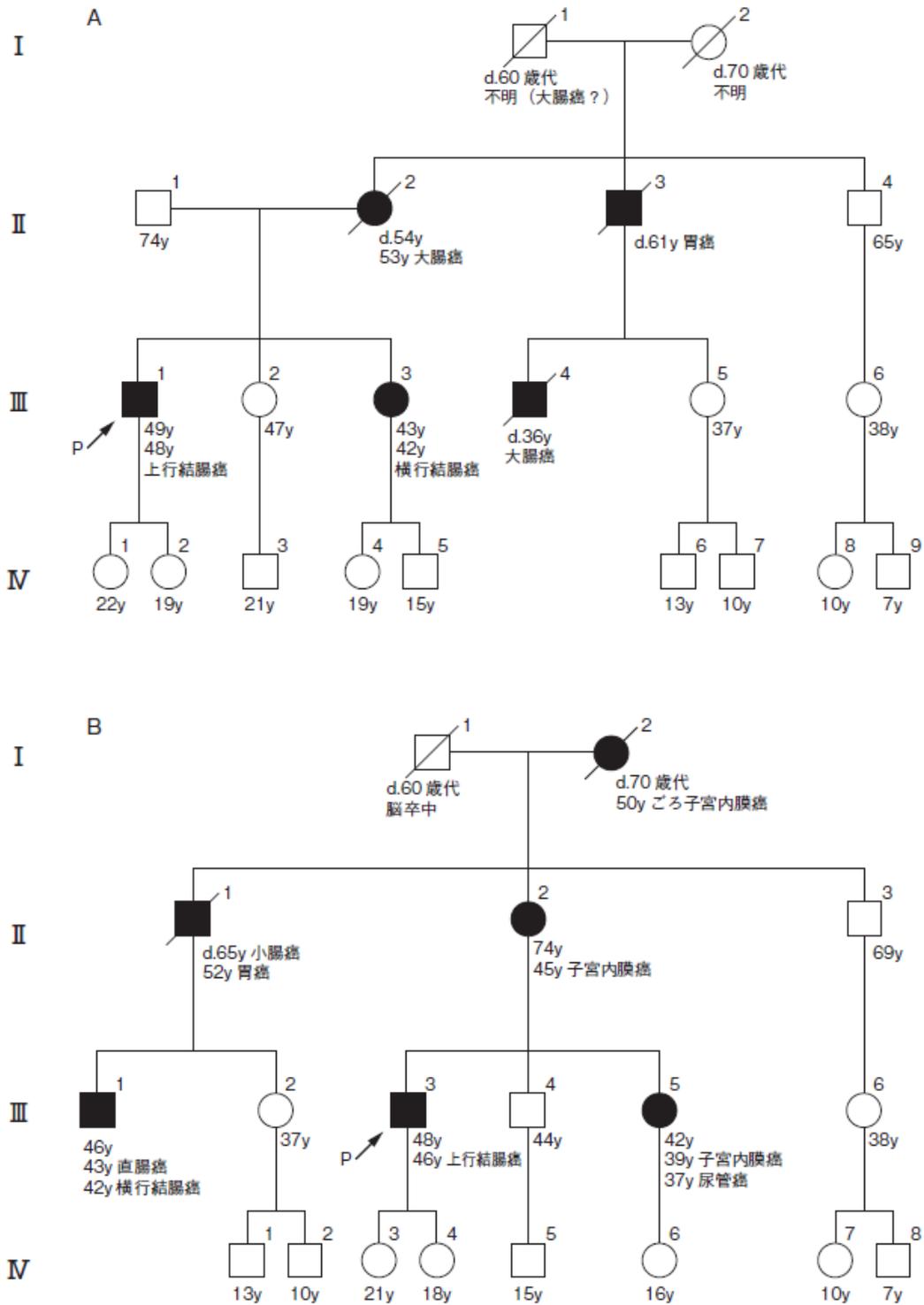


図 22 アムステルダム基準 II²¹⁵⁾に合致する家族歴
(付録:家系図の書き方・読み方の原則参照)

A : 大腸癌の多発家系

B : 大腸癌以外の関連腫瘍多発家系

- リンチ症候群の家系のなかで、アムステルダム基準Ⅱ²¹⁵⁾を満たす家系は27～41%^{212,219)}、改訂ベセスダガイドライン²¹⁷⁾を満たす家系は68～89%と報告されており、改訂ベセスダガイドラインの方がより多くのリンチ症候群を拾い上げられる²¹⁹⁾。
- 大腸癌患者の約1/4が改訂ベセスダガイドラインを満たす²²²⁾。すなわち、リンチ症候群ではない散発性大腸癌でも改訂ベセスダガイドライン²¹⁷⁾を満たすものが少なくない。
- 大腸癌研究会のプロジェクト研究では、全大腸癌患者の1.2%がアムステルダム基準Ⅱを満たした²²³⁾。

MSI-H 大腸癌に特徴的な病理組織学的所見：

MSI-H 大腸癌は非 MSI-H 大腸癌と比べ、いくつかの組織学的特徴が有意に多く認められるため、これらの所見がリンチ症候群疑い患者の拾い上げに有用である。改訂ベセスダガイドライン²¹⁷⁾においては、①腫瘍内リンパ球浸潤 (tumor infiltrating lymphocytes : TIL)、②髄様増殖、③粘液癌・印環細胞癌様分化、④クローン様リンパ球反応 (Crohn's-like lymphocytic reaction) の4項目が挙げられている (図 23A, 23B, 23C, 23D)。ただし、これらの組織学的特徴は必ずしもリンチ症候群に特有のものではなく、散発性 MSI-H 大腸癌にも共通して認められる²²⁴⁾。

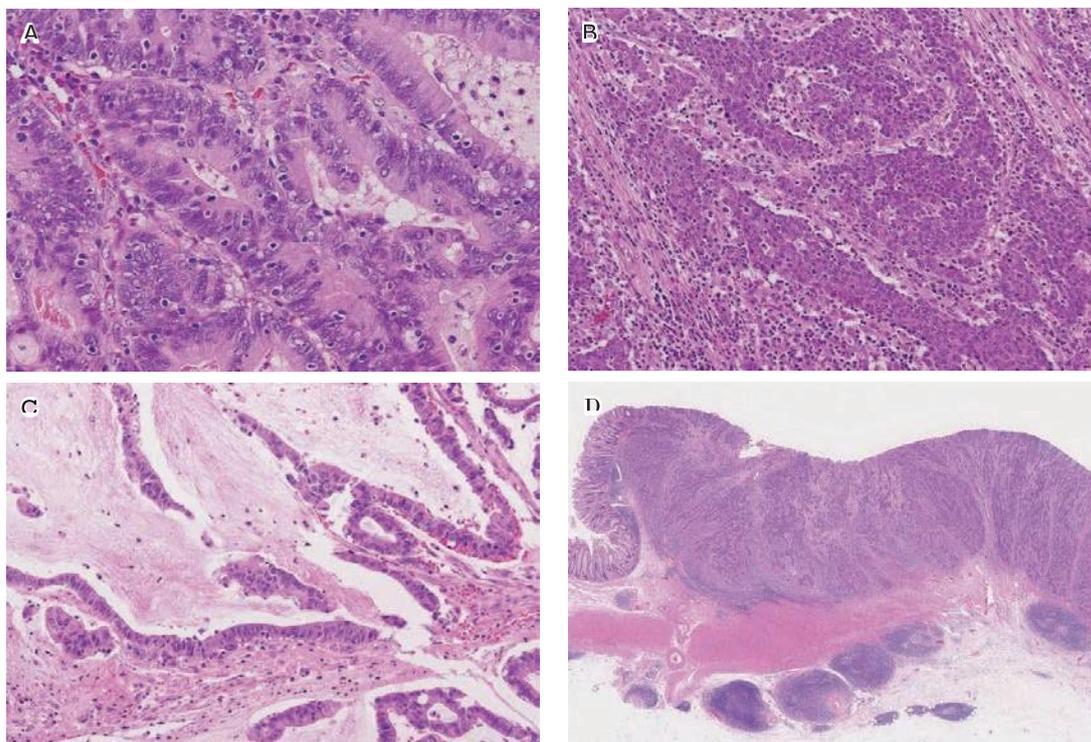


図 23 MSI-H 大腸癌の組織学的特徴

- A：腫瘍内リンパ球浸潤。腫瘍上皮内に halo を伴ったリンパ球浸潤を認める。
- B：髄様増殖。腫瘍細胞は腺管を形成せず，充実性胞巣状の増殖を示す。
- C：粘液癌・印環細胞癌様分化。多量の細胞外粘液を伴う。
- D：クローン様リンパ球反応。腫瘍周囲に多数のリンパ球の集簇を認める。

STEP2 第 2 次スクリーニングで行う検査

MSI 検査：

ミスマッチ修復機構に異常がある腫瘍細胞では，ゲノムの中に存在する 1～数塩基の繰り返し配列であるマイクロサテライトが正常細胞とは異なる反復回数を示すことがある。この現象をマイクロサイト不安定性（MSI）という。

リンチ症候群の大腸癌の 90%以上に高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を認めることが報告されている²²⁵⁾。一方，大腸癌全体に対する MSI-H の割合は，欧米の報告では 12～16%²²⁵⁻²²⁷⁾，わが国の報告では 6～7%である^{228,229)}。そのため，MSI 検査はリンチ症候群を疑う症例を絞り込むスクリーニング検査として有用である。臨床情報からリンチ症候群が疑われ，腫瘍（検出感度は落ちるが大腸腺腫でも可）の MSI 検査の結果が MSI-H であれば，リンチ症候群が強く疑われる。

MSI 検査は，リンチ症候群が疑われる大腸癌症例を対象とする悪性腫瘍遺伝子検査として平成 18 年より保険収載された。検査の実施に際しては遺伝性のがんである可能性について，十分な説明と同意が必要である。日本遺伝性腫瘍学会ホームページ（<http://jsht.umin.jp/project/data/index.html>）のリンク先に参考資料が公開されている。（**サイドメモ 14**：MSI 検査の方法と結果の評価）。

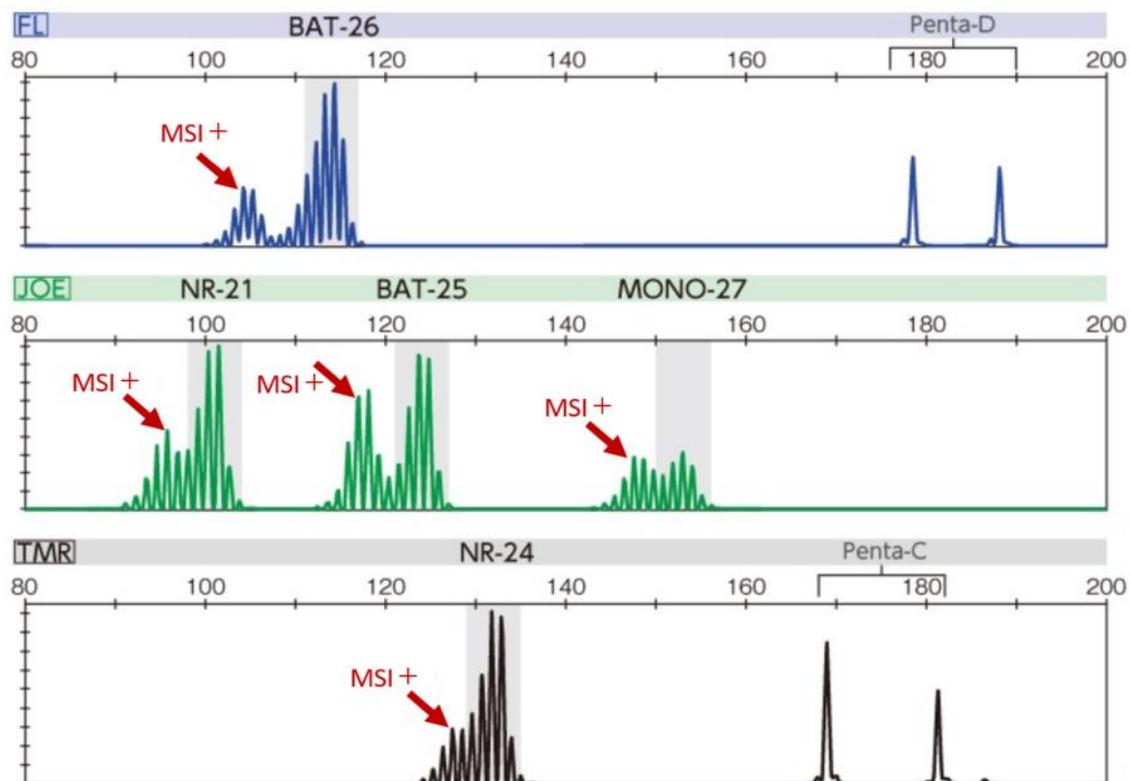


図 24 プロメガパネルを用いた MSI の解析例

5 種類の 1 塩基繰り返しマーカーの全て (BAT26, NR21, BAT25, MONO27, NR24) で、腫瘍組織のマイクロサテライト長が基準と異なり、MSI-H と判定される。

サイドメモ 13

■リンチ症候群のスクリーニング検査における MSI 検査の注意点

MSI 検査で注意すべき点として、*MSH6* 遺伝子に生殖細胞系列変異があるリンチ症候群では、MSI-H を示さないことがある^{230,231}。したがって、MSI-L, MSS であってもアムステルダム基準 II²¹⁵を満たしている場合やリンチ症候群を強く疑う臨床的特徴（若年発症や多重がんなど）が認められる場合は、ミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査を考慮する¹³。

サイドメモ 14

■MSI 検査の方法と結果の評価

MSI 検査には腫瘍部の凍結材料またはホルマリン固定パラフィン包埋標本が必要である。抽出した DNA から、一般に 5 種類の 1 塩基繰り返しマーカー（プロメガパネル：BAT25, BAT26, NR21, NR24, MONO27）を用いて、腫瘍組織のマイクロサテライト

不安定性を判定する (図 24)。マイクロサテライトの長さが変化している場合を MSI と判定し、2 つ以上のマーカーが MSI を示す場合を MSI-H (high-frequency MSI)、1 つのマーカーが MSI を示す場合を MSI-L (low-frequency MSI)、いずれのマーカーも MSI を示さない場合を MSS (microsatellite stable) とする (図 24)。

なお、従来用いられていたベセスダマーカー(1 塩基の繰り返しマーカー2 種類と、2 塩基の繰り返しマーカー3 種類からなる)などではマイクロサテライトの長さを判定する対照として正常組織を必要としたが、プロメガパネルに用いられる 1 塩基繰り返しマーカーでは個体間の差異が少ないため(quasi-monomorphic mononucleotide)、腫瘍組織のみで判定可能である。

免疫組織化学的染色(免疫染色, Immunohistochemistry : IHC) :

リンチ症候群関連腫瘍の大半で、ミスマッチ修復遺伝子である *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* のいずれかの遺伝子の両アレルに不活化が起きており、その大部分の症例で対応するタンパクの発現が消失する。MSI-H はミスマッチ修復機能の異常を原因とするため、MSI 検査とミスマッチ修復タンパクに対する免疫染色の結果は高い一致率を示す。大腸癌における MSI 検査と免疫染色の一致率は 90%、リンチ症候群のスクリーニングにおける免疫染色の偽陰性率は 5~10% と報告されている^{160,185})。MSI 検査に対する免疫染色の利点は、多くの施設で実施可能であることと、原因遺伝子を推定できることである(サイドメモ 15: 例外的な染色結果)。

免疫染色の実施に際しては MSI 検査同様十分な説明と同意が必要である。日本遺伝性腫瘍学会ホームページ (<http://jsht.umin.jp/project/data/index.html>) のリンク先に参考資料が公開されている。

MSI 検査と免疫染色は感度・特異度は同等であるが、各々の検査のコストや利便性は施設ごとに異なるので、施設の検査体制も加味して総合的に判断し、どちらか一方の検査を選択すればよい。なお、一方の検査が陰性であっても臨床的にリンチ症候群が疑わしい場合には、もう一方の検査を行うことで相互補完的なスクリーニングが可能となる。

● 染色評価にあたっては内部陽性対照を用いて染色の適切性を確認しておく。

1. 内部陽性対照

ミスマッチ修復タンパクは核に局在し、増殖細胞により強く発現する。非腫瘍組織では大腸粘膜の腺底部やリンパ濾胞の胚中心がよい陽性コントロールになる(図 25)。腫瘍組織は一般に増殖活性が高いため、内部陽性コントロールの染色が確認できれば判定は容易なことが多い。

2. 染色のパターンと評価

ミスマッチ修復異常のない腫瘍では 4 種類のタンパク全てが発現している。ミスマッ

チ修復異常を呈する腫瘍では異常のあるミスマッチ修復遺伝子を反映したタンパクの発現消失を呈するが、個々のミスマッチ修復遺伝子異常とタンパクの発現消失は 1 対 1 対応にならない(表 18, 図 25)。大半の症例は表 18 に当てはまる染色パターンを示す。表 18 に当てはまらない染色結果を得た場合は、例外的な症例である可能性を考慮する前に染色の妥当性を確認すべきである。浸潤がんの場合、原則として発現消失はびまん性である。

MLH1 遺伝子バリエントを有する腫瘍は *MLH1* に加えて *PMS2*, *MSH2* 遺伝子バリエントを有する腫瘍は *MSH2* に加えて *MSH6* の発現消失を伴うため(表 18), *PMS2*, *MSH6* に対する 2 種類の抗体のみで 4 抗体を用いた場合と同等の感度でリンチ症候群のスクリーニングを行うことが可能である²³²⁾。*PMS2* の発現消失が認められた場合は *MLH1* の染色を, *MSH6* の発現消失が認められた場合は *MSH2* の染色をそれぞれ追加し, 原因となっている遺伝子バリエントの種類を推定を行う。

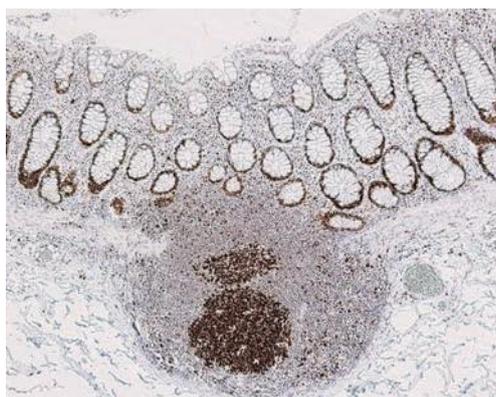


図 25 非腫瘍粘膜における MSH2 染色例

リンパ濾胞胚中心と非腫瘍陰窩の腺底部に強い染色を認める。

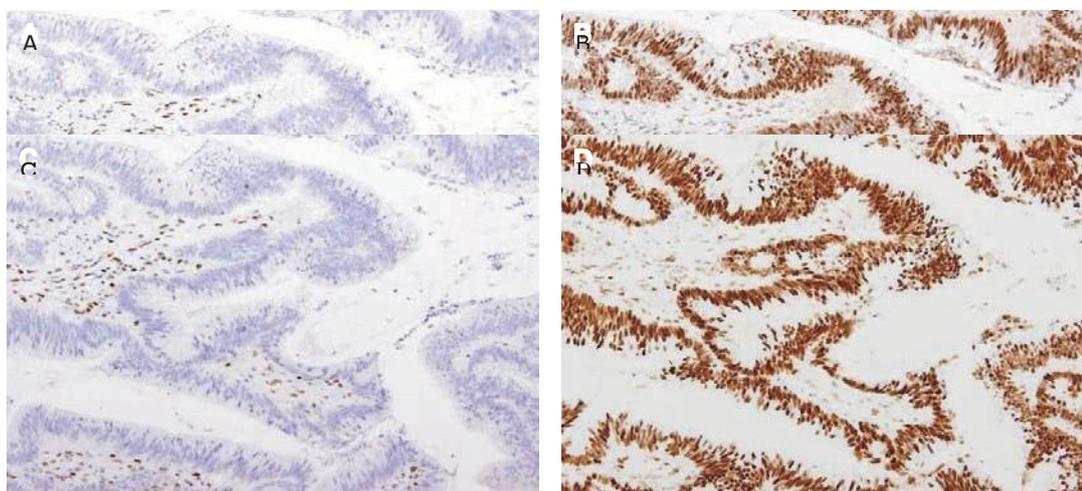


図 26 *MLH1* 遺伝子変異リンチ症候群に伴う大腸癌におけるミスマッチ修復タンパク染色例

MLH1 (A), *PMS2* (C) の発現消失を認める。*MSH2* (B), *MSH6* (D) の発現は保たれている。いずれの染色においても内部陰性対照となる間質細胞の陽性所見が認められる。

表 18 ミスマッチ修復タンパクに対する免疫染色パターンと推定される原因遺伝子の種類

		免疫染色での発現			
		<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>PMS2</i>	<i>MSH6</i>
推定される 原因遺伝子	<i>MLH1</i>	—	+	—	+
	<i>MSH2</i>	+	—	+	—
	<i>PMS2</i>	+	+	—	+
	<i>MSH6</i>	+	+	+	—

サイドメモ 15

例外的な染色結果

■ミスセンスバリエーションなどによる異常タンパクの発現

ミスセンスバリエーションの場合、機能が保たれていないタンパクが発現することがある。*MLH1* バリエーションを伴うリンチ症候群に比較的多いことが知られており、これらの症例の大半は *PMS2* の単独発現消失を呈する²³²⁾。ただし、免疫染色で異常が全く指摘できない例がまれに存在する。免疫染色で異常が認められなくても臨床的にリンチ症候群が強く疑われる場合は、MSI 検査を追加することで拾い上げが可能となることがある。

■マイクロサテライト不安定性によるミスマッチ修復遺伝子の 2 次的バリエーション

ミスマッチ修復遺伝子のいくつかには繰り返し配列を持つものがあり、2 次的なバリエーションを起こすことがある。*MLH1* バリエーション (*MLH1*/*PMS* 発現消失) 例では、びまん性または領域性に *MSH6* の発現消失をきたすことがある²³³⁾。

■術前化学放射線療法による *MSH6* の発現消失

術前化学放射線療法を行った場合、*MSH6* に異常がなくても *MSH6* の発現消失を示すことが報告されている²³³⁾。

●*BRAF*V600E 検査・*MLH1* プロモーターメチル化検査：

ミスマッチ修復異常を示す散発性大腸癌の大半は *MLH1* プロモーターメチル化による *MLH1* 発現抑制を原因としている。MSI-H または *MLH1*, *PMS2* の発

現消失を示す症例では、腫瘍組織の *BRAF* V600E バリエント、*MLH1* プロモーターメチル化の検索を行う²³⁴⁾。*BRAF* V600E バリエント、あるいはメチル化が陽性であればリンチ症候群はほぼ否定できるため、STEP3 に進まなくてよい患者を選択することができる。*BRAF*V600E 遺伝子バリエントの検査は平成30年より保険収載されている。

- MLH1* プロモーターメチル化検査は *BRAF*V600E バリエント検査よりもより高い感度で散発例を除外することが可能であるため、海外のガイドラインの多くではメチル化検査が推奨されている^{13,126,235-238)}
- MLH1* プロモーターメチル化検査は保険収載されておらず、国内では受託検査としても提供されていないため、この検査による生殖系列細胞バリエント検査の前段階での散発性 MSI-H 大腸癌症例除外を行うことが難しい。
- PMS2* 遺伝子にバリエントがあるリンチ症候群の大腸癌の一部では *BRAF* V600E 遺伝子バリエントを認めることが報告されており²³⁹⁾、注意が必要である。

STEP3 確定診断のための検査

ミスマッチ修復遺伝子などの遺伝学的検査：

患者の血液を用いて、ミスマッチ修復遺伝子と *EPCAM* 遺伝子の生殖細胞系列におけるバリエント (*EPCAM* 遺伝子では 3'側の欠失のみ) の有無を直接検査する。病的バリエントが同定されれば、リンチ症候群の確定診断とする。わが国では保険収載されておらず、全額自己負担もしくは研究として実施しているのが現状である (遺伝学的検査は検査会社に依頼可能)。本検査の前後には必ず遺伝カウンセリングを行う。(各論 1.2.3) : 遺伝カウンセリング)

- スクリーニングの過程でミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査に至らなかった場合や、遺伝学的検査を実施したが原因遺伝子の病的バリエントが検出されなかった場合でも、リンチ症候群の可能性が残る。
- 臨床的にリンチ症候群の特徴が強く出ている家系に対しては、MSI 検査や免疫染色によるスクリーニングを経ずに、直接ミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査を行うこともある。
- ミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査は、家系のなかでもリンチ症候群の臨床的特徴 (大腸癌や子宮内膜癌などの多重がん、若年発症など) を持った個人に実施することが望ましい。

■ムア・トレ症候群/ Muir-Torre syndrome

大腸癌をはじめとする種々のリンチ症候群関連腫瘍に皮脂腺腫瘍（皮脂腺腫，皮脂腺上皮腫，皮脂腺癌）や角化棘細胞腫などを合併する疾患。主に *MSH2* 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションが認められる²⁴⁰⁾。

■ターコット症候群/ Turcot syndrome (type 1)

リンチ症候群の関連腫瘍として大腸癌と脳腫瘍，おもに神経膠芽腫を合併する疾患。*MLH1*，*PMS2* 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションやプロモーター領域のメチル化が認められる²⁴¹⁾。脳腫瘍はリンチ症候群の主要な死因と報告されており²⁴²⁾，注意が必要である（CQ9：ターコット症候群 type 2 [p.xx]）。

■Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD

CMMRD 症候群³⁶⁾は，生殖細胞系列でミスマッチ修復遺伝子の両アレルに病的バリエーションを有し，常染色体劣性遺伝形式をとる。リンチ症候群とは，がん発生スペクトラムや好発年齢が異なる。CMMRD 症候群の 91 家系 146 症例のうち 85 症例（58%）は，*PMS2* の双方の対立遺伝子バリエーションが原因であった³⁷⁾。146 症例中，悪性腫瘍は，81 例（55%）で中枢神経腫瘍（中央値 9 歳），59 例（40%）で大腸癌（中央値 16 歳），48 例（33%）で血液腫瘍（中央値 6 歳）であった。さらに特徴的なことに 80%以上で神経線維腫症 1 型（neurofibromatosis type 1: NF1）類似のカフェ・オ・レ斑（Café au lait spots）が認められたという報告³⁷⁾がある。

2) 鑑別を要する疾患

散発性 MSI-H 大腸癌:

MSI-H を示す散発性大腸癌は，高齢女性，低分化腺癌，右側結腸に多い，などの特徴を認める。MSI-H を示す主な原因は *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な異常メチル化である²⁴³⁾。このような腫瘍では免疫染色で *MLH1* タンパクの発現消失を認める。また MSI-H を示す大腸癌の 35~43%に腫瘍組織の *BRAFV600E* 遺伝子バリエーションを認めるが^{244,245)}，リンチ症候群の大部分の大腸癌は MSI-H を示しても，*BRAF V600E* 遺伝子はほとんど検出されない²⁴⁶⁾。したがって，*BRAFV600E* 遺伝子バリエーションの有無が両者の鑑別に利用されることがある。

ポリメラーゼ校正関連ポリポーシス (polymerase proofreading-associated polyposis: PPAP):

PPAP³⁷⁻³⁹⁾は，FAP (AFAP) とリンチ症候群に類似した病態を示すことがあり，鑑別を要する（各論 II:FAP-2-3）：鑑別を要する疾患 [p.xx]）。*POLE* を原因遺伝子とする PPAP の大腸癌では MSI-H を示すことがある。

家族性大腸癌タイプ X:

アムステルダム基準 I ²¹⁴⁾注 2 を満たすが、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列バリエントが認められない、あるいは大腸癌が MSI-H でない場合、リンチ症候群ではない可能性が高く、家族性大腸癌タイプ X²⁴⁷⁾の名称が提唱されている。複数の疾患群からなると推測されている。大腸癌以外のリンチ症候群関連腫瘍のリスクは有意に低いことが、欧米や日本 ²⁴⁸⁾から報告されている。

注 2 アムステルダム基準 I :アムステルダム基準 II は大腸癌、子宮内膜癌、腎盂・尿管癌、小腸癌を関連腫瘍とするが、アムステルダム基準 I ²¹⁴⁾では大腸癌のみを関連腫瘍とする。

Lynch-like syndrome:

ミスマッチ修復異常 (MSI-H またはミスマッチ修復タンパクの発現消失を示す大腸癌の中で *MLH1* プロモーターメチル化が認めず、かつリンチ症候群の原因となるミスマッチ修復遺伝子や *EPCAM* の病的バリエントも認めない症例は、Lynch-like syndrome と呼ばれている。その原因として、①ミスマッチ修復遺伝子の両アレル生じた体細胞バリエント、②同定できない生殖細胞系列のミスマッチ修復遺伝子バリエント、③MMR 遺伝子以外の生殖細胞系列バリエント、などが挙げられている。未だ不明な点も多い ^{249,250)}。

3 治療

1) 大腸癌の治療

・リンチ症候群の大腸癌に対する大腸の切除範囲（術式）として、以下の選択肢がある。

- (1) 散発性大腸癌と同等の切除範囲
- (2) 結腸全摘術
- (3) 大腸全摘術

・予防的大腸切除の有用性についてコンセンサスはなく、一般的には推奨されない。

●リンチ症候群の大腸癌は、同時性・異時性を問わず、多発する傾向があるので、手術の前には全大腸を検査する。

●欧米ではリンチ症候群の大腸癌に対し、結腸癌に対する結腸全摘術、直腸癌に対する大腸全摘術などの拡大手術を推奨する報告がある。(CQ16)

●リンチ症候群の未発症バリエーション保持者に対する予防的大腸切除術の有効性は検討されておらず、一般的に推奨されない。(CQ16)

●リンチ症候群の大腸癌の大部分が MSI-H の特徴を示す。MSI-H の大腸癌は一般的に 5-fluorouracil (FU) 系抗がん薬の効果が認められないことが報告されているが、リンチ症候群の大腸癌に限定した化学療法の有用性については明らかになっていない。(CQ17, CQ18)

2) 大腸癌以外の関連腫瘍への対応

- (1) 消化器腫瘍（胃癌，小腸癌，胆道癌，膵癌など）
- (2) 婦人科腫瘍（子宮内膜癌，卵巣癌など）(CQ12, CQ13)
- (3) 泌尿器腫瘍（腎盂・尿管癌など）
- (4) その他（脳腫瘍，皮膚腫瘍など）

・(1)～(4)のうち、婦人科癌を除けば、リンチ症候群に対する治療上の特別な配慮については明らかなエビデンスはなく、通常散発性癌（腫瘍）と同様の治療が行われているのが現状である。

●大腸癌を合併したリンチ症候群に対しては、大腸手術の術前に関連腫瘍（特に婦人科癌，泌尿器癌，大腸癌以外の消化器癌）のスクリーニングを行っておくことが望ましい。

4 術後のサーベイランス

1) 大腸多発癌のサーベイランスと腺腫の摘除

・リンチ症候群の大腸癌の術後には、異時性多発癌の発生に留意し、生涯にわたって定期的な大腸内視鏡検査が必要である。(CQ12)

●切除した大腸癌の再発に関するサーベイランスは、散発性大腸癌に準ずる(「大腸癌治療ガイドライン」参照)。

●大腸腺腫は大腸癌の原因になるので、発見した場合は摘除する。

2) 大腸癌以外の関連腫瘍のサーベイランス

・リンチ症候群の主な関連腫瘍に対するサーベイランスについては表 19 のような方法が、欧州の専門家グループにより提唱されている²³⁵⁾。

●ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*: HP)感染胃炎のスクリーニングと感染者に対する除菌が提唱されている。東アジアのように胃癌の多い地域や、胃癌の家族歴を有するリンチ症候群の患者と血縁者には、上部消化管内視鏡検査によるサーベイランスを1~3年毎に行うことが提唱されている²⁵¹⁾。

●子宮内膜癌と卵巣癌の定期的なサーベイランス法やその施行間隔についてはコンセンサスが得られていない。(CQ12)

●泌尿器系の関連腫瘍としては腎盂・尿管癌が挙げられる。*MSH2* 遺伝子の生殖細胞系列にバリエーションを有する患者に多いとされているが、定期的な検尿、尿細胞診を含め、予後の改善に有用性が証明されたサーベイランス法はない。

表 19 リンチ症候群の主な関連腫瘍に対するサーベイランスの目安

部位	検査方法	検査 開始年齢	検査 間隔	コメント	文献
大腸	大腸内視鏡	20～25 歳	1～2 年		13,126,235-238)
子宮・ 卵巣	経膈 US, 子宮内膜組織診 (または細胞診), (CA125)	30～35 歳	1 年		13,126,235-238)
胃・ 十二指腸	HP 感染	30～35 歳		HP 感染があれば除菌	13,126,235-237)
	上部消化管 内視鏡	30～35 歳	1～3 年	胃がんリスクの高い集団, または胃・十二指腸がんの 家族歴がある場合に考慮	13,126,235-237)
尿路	検尿 (または尿細胞診)	30～35 歳	1 年	<i>MSH2</i> バリエント, または 尿路上皮がんの家族歴が ある場合に考慮	13,235-238)

US: 超音波断層法 (ultrasonography)

HP: ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*: HP)

5 リンチ症候群であることが確定していない大腸癌患者への対応

1) 遺伝学的検査を実施していない場合

・リンチ症候群が疑われても、遺伝学的検査による確定診断がなされていない患者には、臨床情報、MSI 検査や MMR タンパクの IHC 検査の結果などからリンチ症候群の可能性を個別に評価し、関連腫瘍のサーベイランスを行う (図 27)。

2) 遺伝学的検査の結果が VUS であった場合

・リンチ症候群の遺伝学的検査を行った結果が VUS であった患者には (図 21)、家系内の発癌状況に応じたサーベイランスを提案する。濃厚な家族歴が無い場合には、特別なサーベイランスの必要はなく、散发性大腸癌と同様に一般検診を行う。

3) リンチ症候群を強く疑う家族歴があるが遺伝学的検査で確定しない場合

・リンチ症候群を疑う濃厚な家族歴があるにも関わらず遺伝学的検査で病的バリエントが確認されない大腸癌患者には、リンチ症候群とみなしてサーベイランスを行う。

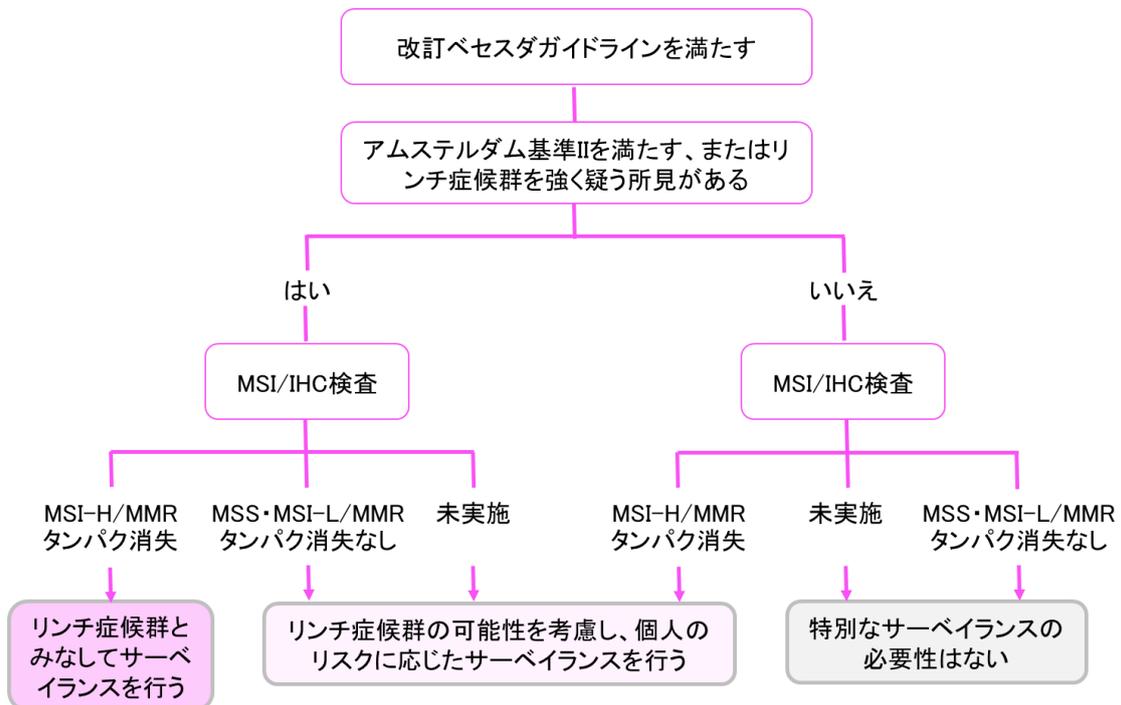


図 27 リンチ症候群であることが確定していない患者への対応

- 「アムステルダム基準 II を満たす」、または「リンチ症候群を強く疑う既往歴・家族歴がある」場合で、MSI 検査の結果が MSI-H、または IHC 検査の結果が MMR タンパク消失であれば、遺伝学的検査が未施行でもリンチ症候群としてサーベイランスを行う。
- 「アムステルダム基準 II を満たす」、または「リンチ症候群を強く疑う既往歴・家族歴がある」場合で、MSS / MSI-L または MMR タンパク消失なし（ミスマッチ修復遺伝子異常を強く疑わせる所見がない）の場合でも、リンチ症候群が否定されたわけではない（**サイドメモ 13**：リンチ症候群のスクリーニング検査における MSI 検査の注意点[p.xx]）。このような場合、その後も既往歴、家族歴に注意を払いながら経過観察を行い、大腸癌に対しては少なくとも 3～5 年毎に大腸内視鏡検査を行う。
- 「改訂ベセスダガイドラインを満たす」が、「アムステルダム基準 II を満たさない」または「リンチ症候群を強く疑う既往歴・家族歴がない」場合でも、MSI-H または MMR タンパク消失であれば、リンチ症候群の可能性はある（多くは散発性大腸癌と考えられる）。既往歴、家族歴に注意を払いながら経過観察を行う。
- 家族歴、既往歴からリンチ症候群の可能性が低いと考えられる MSS / MSI-L または MMR タンパク消失なしの大腸癌症例では、特別なサーベイランスは行

わず、大腸癌またはその他の関連腫瘍を疑う症状が出現、もしくは血縁者に新たな関連腫瘍が発症した場合は、受診を勧める。

6 遺伝カウンセリングと家族（血縁者）への対応

- ・患者本人の他に、家族（血縁者）にも遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。
- ・第1度近親者（親、子、兄弟姉妹）には疾患について十分な説明を行い、同意を得た上でリスク評価に応じた関連腫瘍のサーベイランスを行う。

●リンチ症候群の関連腫瘍の発症は一般に成年期以降であるので、遺伝学的検査の時期も原則的に成年期以降になる。

1) リンチ症候群であることが確定している患者の家族（血縁者）への対応

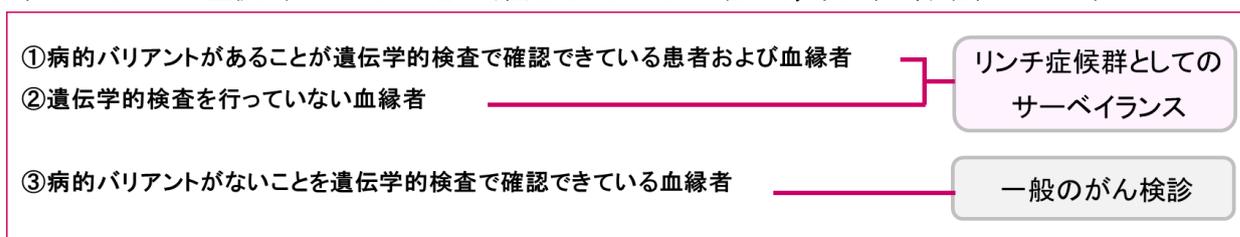


図 28 リンチ症候群であることが確定している患者の家族(血縁者)への対応

●病的バリエント保持者であることが確定している、あるいは遺伝学的検査を行っていない血縁者にはリンチ症候群としての関連腫瘍のサーベイランスを行う（図 28）。

●病的バリエントがないことが確認された血縁者については、一般のがん検診を行う（図 28）。

リンチ症候群の関連腫瘍のサーベイランス開始年齢に達している血縁者に対しては、サーベイランスの必要性、遺伝子診断の意義についての情報を提供する。遺伝学的検査を受けるかどうかは遺伝カウンセリングを通じて本人の意思で決定する。

2) リンチ症候群が疑われるが、確定診断されていない患者の家族（血縁者）への対応

●遺伝子診断を実施していない、あるいは実施したがリンチ症候群と確定診断することができなかった患者の血縁者には、家系における関連腫瘍の発生年齢や頻度などを参考に個別のリスク評価を行い、関連腫瘍のサーベイランスを行

う。

●リンチ症候群が疑われる患者の血縁者の場合、**表 19** のサーベイランスまたは、その家系で最も若い大腸癌診断年齢より **5～15** 歳若い年齢から、大腸内視鏡検査を行う。

Clinical Questions

CQ11：リンチ症候群の関連腫瘍に対し原因遺伝子ごとの異なるサーベイランスが推奨されるか？

リンチ症候群の関連腫瘍に対し原因遺伝子ごとの異なるサーベイランスを行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

*MLH1*や*MSH2*バリエーション例は*MSH6*や*PMS2*バリエーション例と比較して大腸癌発症のリスクは高い。一方、*MLH1*バリエーション例と*MSH2*バリエーション例の比較では大腸癌のリスクはほぼ同等である^{13,236}。*MSH2*バリエーション例では大腸以外の関連腫瘍のリスクが高いとする報告が多く、特に尿路系のリスクが高い²⁵²。*MSH6*バリエーション例の大腸癌発症リスクは*MLH1*や*MSH2*バリエーション例と比較して低いが、子宮内膜癌のリスクは*MLH1*や*MSH2*バリエーション例と同等またはそれ以上である。*MSH6*バリエーション例では*MLH1*や*MSH2*バリエーション例と比較して大腸癌(8~9年)や子宮内膜癌(3.9~5.7年)の発症年齢が高い^{253,254}。*PMS2*バリエーション例の報告は限られているが、大腸癌、子宮内膜癌以外の関連腫瘍の発生は低率である²⁵⁵(表20)。したがって、リンチ症候群では原因遺伝子別に関連腫瘍の発生頻度、発生時期が異なることに留意したサーベイランスを行うことが望ましい。

そこで、大腸内視鏡サーベイランスは一般に20~25歳から、または家系内で25歳未満に大腸癌が診断されている場合はその年齢より2~5年早い時期から、開始することが勧められるが、*MSH6*バリエーション例に対しては、30歳または家系内で最も若い発症年齢より10歳早くからの開始を考慮する^{13,236}。*PMS2*については十分なデータがないが、35歳からの開始を考慮する²³⁶。ただし、日本人における原因遺伝子別の関連腫瘍発生リスクについては十分には調べられていない。

表20 リンチ症候群関連腫瘍の70歳までの原因遺伝子別累積発症リスク

	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2	一般集団
大腸癌	46～49%	43～52%	15～44%	12～20%	4.50%
子宮内膜癌	43～57%	21～57%	17～46%	0～15%	2.70%
胃癌	5～7%	0.2～16%	0～5%	-	<1%
卵巣癌	5～20%	10～38%	1～11%	-	1.30%
腎盂尿管癌	0.2～5%	2～18%	0.7～7%	-	<1%

13)を改編

CQ12：リンチ症候群では婦人科癌に対するサーベイランスは推奨されるか？

リンチ症候群では婦人科癌に対するサーベイランスを行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

リンチ症候群関連婦人科癌としては子宮内膜癌と卵巣癌がある。子宮内膜癌に対するサーベイランスが、がん死低減効果を示すというエビデンスには乏しいものの、子宮内膜組織診は感度と特異度が高く、主たるサーベイランス法となりうる。検査間隔についてのエビデンスは乏しいが、1年毎の検査を考慮する²⁵⁶⁻²⁶¹)。子宮内膜細胞診は正診率が高くないことから、一般的に内膜組織生検に代わるものではないが、生検と比較して検査時の侵襲が少ないため担当医の裁量で考慮してもよい。経膈超音波検査を用いた子宮内膜厚による子宮内膜癌サーベイランスについては、感度と特異度が示されていない。とくに閉経前女性では月経周期に応じて子宮内膜厚が大きく変動するため、経膈超音波検査によるサーベイランスは推奨されない²⁵⁷⁻²⁶²)。主な自覚症状である不正性器出血を認めた場合には、婦人科受診を薦めるなどの啓発も重要である。

一般に卵巣癌には有効なサーベイランス法や間隔は提唱されていないが、経膈超音波断層法と血清 CA-125 は担当医の判断で考慮してもよい。しかし、前回の診察では陰性と判定されたにもかかわらず、次に予定された診察の前に自覚症状が出現してがんが発見される、いわゆる interval cancer に留意が必要である。初期の自覚症状には乏しいが、下腹痛、腹部膨満感、腹囲増加、摂食困難、頻尿、尿意切迫などの症

状を認めた場合には、腫瘍の増大に伴う可能性があるため、婦人科受診を薦めるなどの啓発が重要である。

近年、リンチ症候群を対象とした前向き研究で、婦人科癌に対するサーベイランスを行った場合の10年生存率が子宮内膜癌で98%、卵巣癌で89%と報告された²⁵⁴⁾この結果が、サーベイランスの効果によるものか、リンチ症候群に発生する婦人科癌の悪性度が低いことによるものか、などについては現在のところ不明である。

CQ13：リンチ症候群では婦人科癌に対するリスク低減手術は推奨されるか？

海外では推奨されている女性リンチ症候群に対するリスク低減手術を本邦の診療体制のもとで実施するには慎重な対応が求められる。リンチ症候群女性に対しては、併存疾患や挙児希望などの状況を十分に検討したうえで、リスク低減手術を行うことを考慮する。

エビデンスレベル C

推奨度 なし

リンチ症候群関連婦人科癌としては子宮内膜癌(子宮体癌)と卵巣癌があり、それぞれ別の臓器として検討する必要がある。

海外のガイドラインや報告では女性リンチ症候群で婦人科癌未発症者に対するリスク低減手術を、費用対効果の点を含め、推奨している^{13,126,237,256,258,263)}。特に大腸癌の手術前は、婦人科癌のリスク低減手術の実施について検討する機会となる。

子宮全摘出術は子宮内膜癌の発生を防ぐことができるため、リスク低減手術として考慮すべき選択肢となるが、死亡率の低減効果は示されていない^{13,126,237,256,258,264,265)}。子宮全摘出術を行う代わりに、子宮内膜生検を子宮内膜癌サーベイランスとして考慮してもよい(CQ12参照)。

リンチ症候群に伴う卵巣癌に対しては有効なサーベイランス法は提唱されていない。そのため遺伝性乳癌卵巣癌(Hereditary breast and ovarian cancer, HBOC)に対するリスク低減法と同様の考え方から、リスク低減卵管卵巣摘出術(risk-reducing salpingo-oophorectomy, RRSO)が考慮すべき選択肢となる^{13,126,237,256,258,264,265)}。なおリンチ症候群女性に対するRRSOは卵巣癌の発生率を低減させるものの、卵巣癌による死亡率の低減効果は示されていない^{13,126,237,256,258,264,265)}。

子宮内膜癌・卵巣癌の発症リスクや発症年齢は保持するMMR遺伝子の種類により異なる。現時点で本邦におけるリンチ症候群の年齢と子宮内膜癌・卵巣癌の罹患率の関係を示すデータがないが、挙児希望の有無、併存疾患(大腸癌などのリンチ症候群関連腫瘍のほか、全身性疾患も含む)や、原因となるMMR遺伝子の種類などに応じて個別化することが可能である。しかしながら、具体的な方法については標準化されていない。RRSO施行時期に応じて、卵巣欠落症状としての更年期症状、sexual

activity の変化, 脂質プロファイルや骨代謝への影響が危惧される。そのため RRSO を実施するには, 女性医学専門家の関与も必要になる。また乳癌既往のない女性の RRSO 施行後のヘルスプロモーションにホルモン補充療法が有用な場合がある。一般にリスク低減手術の施行時期は 35~40 歳以降が推奨されている (26,235-237,256)。

近年, リンチ症候群を対象とした前向き研究で, 婦人科癌に対するサーベイランスを行った場合の 10 年生存率が子宮内膜癌で 98%, 卵巣癌で 89%とする報告もあり (254), 婦人科癌に対するリスク低減手術の有用性に関する評価には, 本邦においても検証が必要である。

以上から, 海外では推奨されている女性リンチ症候群に対するリスク低減手術を本邦の診療体制のもとで実施するには, 施設の倫理審査委員会や診療体制について, 事前に十分検討する必要がある。なおリンチ症候群に対するリスク低減手術は保険未収載である (2020 年 1 月現在)。

CQ14: リンチ症候群を診断するために MSI や IHC のユニバーサルスクリーニングは推奨されるか?

リンチ症候群を診断するために MSI や IHC のユニバーサルスクリーニングを行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C
推奨度 2

ユニバーサルスクリーニングは年齢や家族歴によらず, 全ての (あるいは 70 歳以下の) 大腸癌や子宮内膜癌を対象として MSI 検査やミスマッチ修復タンパクに対する免疫染色を行うスクリーニング法である。ユニバーサルスクリーニングでは年齢や家族歴を利用したスクリーニングと比較して, より高い感度でリンチ症候群患者を同定することが可能である。ユニバーサルスクリーニングで同定されたリンチ症候群患者のうち, 改訂ベセスダ基準を満たさない患者は 12~28%と報告されている (6,9,219,220,234,266)。ユニバーサルスクリーニングは, 詳細な家族歴聴取の難しさや核家族化などの点からも有用で, 海外のガイドラインで感度や費用対効果の点から推奨されている (13,126,235-238)。

ただし, ユニバーサルスクリーニングから得られた大腸癌患者におけるリンチ症候群の頻度については, 海外から 2.4~3.7%^{8,9)}, わが国から 0.7%と報告されており¹⁰⁾, 本邦ではリンチ症候群の頻度が海外と比べて低い可能性がある。さらに, 発端者一人あたりの血縁者診断実施人数については, 海外から 3.6 名と報告されているが²⁶⁷⁾, わが国からはデータが乏しい。また, わが国では, 高齢者大腸癌の頻度が増加してい

るが、70歳以上での初発大腸癌がリンチ症候群である可能性はきわめて低いこともあり¹⁰⁾、わが国におけるユニバーサルスクリーニングの評価は定まっていない。

CQ15：リンチ症候群では血縁者に対する遺伝学的検査は推奨されるか？

リンチ症候群では、血縁者に対する遺伝学的検査を行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル B

推奨度 1

家系員の一人がリンチ症候群と診断された場合、その血縁者は高い確率でバリエーション保持者となる。バリエーションを保持していることが判明した血縁者にはサーベイランスなどによって健康リスクを低減することができる。さらに、病的バリエーションを保持しないことが判明した家系員は過度な検診を避けることができる。したがって、家系内にリンチ症候群の既知の病的バリエーションが認められる場合、血縁者に遺伝学的検査を検討することを強く推奨する。

第1度近親者、さらに第2度近親者と順にたどっていくと効率が良い。遺伝学的検査を受ける時期は、がんの若年(10歳代、20歳代)発症の家族歴がない限り、18歳以降である²⁶⁸⁾。自分の意思で遺伝学的検査を受けるかどうかを決定する。

すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査の事前の説明と同意の確認は、原則として主治医が行うが²⁶⁹⁾、発がんしていない血縁者の遺伝学的検査に際しては、その前後に遺伝カウンセリングが必要である。情報提供だけでなく、患者・被検者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援が重要であることから、リンチ症候群の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい²⁶⁹⁾

(<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>)。

CQ16：リンチ症候群では初発大腸癌の術式として拡大手術（大腸全摘など）は推奨されるか？

リンチ症候群の初発大腸癌に対する術式として拡大手術を行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2

リンチ症候群に対する術式では、結腸全摘あるいは結腸全摘を拡大手術として、散発性大腸癌の術式である大腸部分切除と比較した後方視的観察研究が主である。メタアナリシスでは大腸部分切除で22.4～22.8%、拡大手術で4.7～6.8%に異時性大

腸癌が発生し、大腸部分切除は異時性大腸癌発生の危険性を有意に増加させる^{270,271})。このため、初発大腸癌の術式として拡大手術は異時性大腸癌発生の危険性を確実に低下する目的で推奨されている²³⁶)。一方、死亡率に関しては両手術間に差を認めない(大腸部分切除の相対リスク1.65(95% 信頼区間:0.90~3.02))²⁷¹)との報告があるが、十分な議論がなされておらず、わが国からの初発大腸癌の術式に関連するデータは乏しい^{66,272})。

また、リンチ症候群の初発大腸癌の15%程度が直腸癌であるが、直腸切除(切断)術を施行された症例における異時性大腸癌は、ほとんどが右側結腸癌で、平均14ヶ月間隔で内視鏡サーベイランスを行った場合の異時性多発大腸癌の累積発生率は、10年:19%、20年:47%、30年:69%とする後方視的観察研究がある²⁷³)。直腸癌が初発の場合に、大腸全摘術を選択するかどうかのデータは乏しい。

MMR遺伝子に異常があると診断され、未だ大腸癌に罹患していないバリエント保持者に予防的大腸切除を行うか否かについてもコンセンサスは得られていない。リンチ症候群の大腸癌の生涯発生リスクは男性で54~74%、女性で30~52%であり、生涯を通じて大腸癌を発生しないバリエント保持者が少なからず存在することから、FAPのように一律に予防的大腸切除を勧めることはできない。

したがって、リンチ症候群の異時性大腸癌のリスク、サーベイランスの必要性和その限界、予防的切除の意義、術後のQOL、併存疾患の状態などをバリエント保持者に説明し、バリエント保持者自身が対応を決定するのが望ましい。

CQ17：リンチ症候群では大腸癌に対する術後補助化学療法は推奨されるか？

リンチ症候群では、StageⅢ大腸癌に対する術後補助化学療法を行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 1

リンチ症候群の大腸癌について、特異的な化学療法のエビデンスはほとんどないため、散発性 MSI-H 大腸癌に準じて考えられる場合が多い。ただし、リンチ症候群の大腸癌と散発性 MSI-H 大腸癌には *BRAFV600E* バリエントの頻度やメチル化の状態など、既知の相違点があることを認識しておく必要がある。実際、5-FU ベースの術後補助化学療法が、散発性 MSI-H 大腸癌には有用性がないが、リンチ症候群が疑われる 50 歳未満の MSI-H 大腸癌においては有用性があるとする報告もあり²⁷⁴)、散発性 MSI-H 大腸癌とリンチ症候群の大腸癌を別に考える必要性も示唆されている。なお、リンチ症候群および散発性 MSI-H 直腸癌に対する術後補助化学療法に関する有用なデータはほとんどない。

Stage II/IIIの散発性大腸癌を対象に、MSIの状態と5-FUベースの術後補助化学療法の有効性について行われたメタアナリシスでは、MSI-H大腸癌はMSS大腸癌より予後は良いが、術後補助化学療法により生存期間および無再発生存期間の改善が認められなかった^{275,276}。しかし、第III相試験であるNSABP-C07試験、MOSAIC試験において、術後補助化学療法におけるオキサリプラチンの上乗せ効果はMSI-H、MSS結腸癌のいずれにも認められた²⁷⁷。したがって、現状ではStageIII結腸癌においてMSIの状態により術後補助化学療法の適応を判断することは推奨されない。Stage II大腸癌における術後補助療法の有効性は確立されておらず、特にMSI-Hの場合は予後良好であるため、その有用性は低いと考えられている。

CQ18：リンチ症候群の進行・再発大腸癌に対する化学療法は推奨されるか？

リンチ症候群の進行・再発大腸癌に対し化学療法を行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 1

Stage IVの散発性大腸癌においてはStage II/IIIに比べてMSI-Hを示す頻度が低いことが示されている^{278,279}。リンチ症候群あるいはMSI-Hの進行・再発大腸癌に特異的な化学療法に関し、十分な検討は行われておらず結論は得られていない。したがって、散発性大腸癌に一般的に選択されるレジメンが適応となり得る。なお、散発性MSI-H大腸癌において、5-FUに抵抗性となった後の二次治療としてイリノテカンの奏効率がMSI-Hの場合に有意に良好であるとする報告がある²⁸⁰。

CALGB/SWOG80405試験は進行再発大腸癌に対し、一次治療で化学療法＋ベバシズマブまたはセツキシマブ併用療法の有効性を比較した第III相試験であり、両者のOSに有意差が得られなかった。この試験に対し、網羅的遺伝子解析が行われた結果、MSI-H大腸癌において、セツキシマブを併用するよりもベバシズマブを併用する方が有意差をもって生存期間を延長し、MSS大腸癌においてはどちらの併用療法でも有意差がつかなかった²⁸¹。原発部位の影響による可能性もあるため、MSI-H大腸癌と分子標的薬の有効性に関しては今後の臨床研究の結果を待って判断する必要がある。

CQ19：リンチ症候群では進行・再発大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害剤は推奨されるか？

リンチ症候群では、進行・再発大腸癌に対し免疫チェックポイント阻害剤の治療を行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル	B
推奨度	1

MSI-H/dMMR*大腸癌, MSI-H/dMMR の大腸癌以外の固形癌, MSS 大腸癌を対象とし三次治療以降におけるペムブロリズマブの有効性を解析した第Ⅱ相試験 (KEYNOTE-016) では, 奏効率はそれぞれ 40%, 71%, 0%であり MSI-H/dMMR 固形癌に対する抗 PD-1 抗体の有効性が示された²⁸²⁾。12 種類の癌腫を対象を広げた全 86 例の MSI-H/dMMR 固形癌に関する続報において奏効率 53% (大腸癌 52%, 大腸癌以外 54%) と良好な結果であった。また, そのうちリンチ症候群に関連する癌での奏効率は 46%, 関連しない癌では 59%であり, 同等の結果であった²⁸³⁾。

MSI-H/dMMR 大腸癌を対象とし三次治療以降におけるニボルマブ単剤あるいはニボルマブ+イピリムマブ併用の有効性を検討した第Ⅱ相試験 (CheckMate142) においては, ニボルマブ単剤の奏効率は 31%であり, ニボルマブ+イピリムマブ併用の奏効率は 55%であった。Grade 3/4 の治療関連有害事象はそれぞれ 20%および 32%であった^{284,285)}。このうち臨床データからリンチ症候群に関連する癌はそれぞれ 36%, 29%含まれており, 奏効率は 33%, 71%と全体の結果と同等であった。

また, リンチ症候群の大腸癌は約 90%が MSI-H/dMMR を呈することが知られている。したがって, リンチ症候群では進行・再発大腸癌に対し免疫チェックポイント阻害剤の治療を行うことを強く推奨する。

dMMR*: 免疫染色で MMR タンパク発現消失

CQ20 : リンチ症候群では発がんに対する生活習慣の改善は推奨されるか?

リンチ症候群では発がんに対する生活習慣の改善を行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル	C
推奨度	1

リンチ症候群の場合, 大腸癌のリスクを低下させるには, 適正体重の維持, 禁煙の他に, 食生活, 飲酒, 運動に関わるリスク因子がいくつか示されている。

Body mass index (BMI) 高値は, 腺腫や大腸癌の発症リスクを増大させることが示され, 平均体重の範囲内で留めることが推奨されている²³⁵⁾。後方視的観察研究で特に, BMI >25 kg/m² の男性では大腸癌のリスクが増加することが示されている²⁸⁶⁾。さらに, ランダム化比較試験で肥満は *MLH1* バリエントを有する場合大腸癌リスクが 3.72 倍となるが, アスピリンを服用している場合や *MSH2* または *MSH6* バリエントを有する場合にはリスク増加はみられないこと²⁸⁷⁾, などが報告されている。症例対照研

究や後方視的観察研究で喫煙は大腸がんリスクを増加させるため^{235,288,289}、禁煙が推奨されている。特に過去ではなく現在喫煙している方が大腸腺腫のリスクを高くすることが示されている²⁹⁰。その他、後方視的観察研究でマルチビタミンとカルシウムのサプリメントの摂取が大腸癌のリスクを低下させること²⁹¹、症例対照研究や前方視的観察研究で果物の摂取量を増やすと大腸癌リスクが減少すること^{292,293}、症例対照研究や前方視的観察研究でアルコール摂取による大腸癌リスクの増加や若年発症化がみられること²⁹³⁻²⁹⁵、後方視的観察研究で身体活動が増えると大腸がんリスクの減少が示唆されること²⁹⁶、などが報告されている。

CQ21：リンチ症候群では発がんに対する化学予防（アスピリン）は推奨されるか？

リンチ症候群では、現時点で発がんに対する化学予防としてアスピリン投与を行わないことを弱く推奨する。

エビデンスレベル B

推奨度 2

CAPP2 試験はリンチ症候群の関連腫瘍と大腸腺腫の発生率に関し、アスピリン(600 mg/日)の予防効果を二重盲検で評価した初めてのランダム化比較試験である。4年間の介入直後の大腸腺腫の発生予防においては有意な差は得られなかったが、長期間の経過観察の結果、大腸がんの発生および大腸がん以外のリンチ症候群関連腫瘍の発生について、2年以上アスピリンが投与された群において有意な予防効果が示された²⁹⁷。更なる CAPP2 の解析により、肥満のリンチ症候群患者の大腸がん発生リスクは 1 kg/m² 増加するごとに 7%増加することがわかったが、アスピリンの投与によりこのリスク増加は消失した²⁸⁷。

ただし、アスピリンの長期内服は胃腸障害などのリスクが高まる。また、一般集団に対するアスピリンの大腸癌リスク低減効果に関して、体重依存性、すなわち特定の用量に固定した場合、至適体重でなければ不利益が利益上回る可能性も報告されている²⁹⁸。このため、現時点で発がんに対する化学予防としてアスピリンの投与を行わないことを弱く推奨する。

現在リンチ症候群を対象とした CAPP3 試験において低用量アスピリン(100 mg/日)を含むアスピリンの至適用量および投与期間が検討されている。

CQ22：リンチ症候群では下部消化管内視鏡サーベイランスは推奨されるか？

リンチ症候群では、下部消化管内視鏡サーベイランスを行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル B

リンチ症候群では、大腸癌の術後で大腸が残存している例を含め大腸癌の発生リスクが高いことが示されており、前癌病変である腺腫の摘除と大腸癌の早期発見を目的とした定期的かつ生涯にわたる内視鏡サーベイランスが必要である^{13,236}。サーベイランスの開始年齢は、20～25歳を推奨する報告が多い^{13,236}。

検査の間隔に関しては、Järvinenらの前向き研究で、3年間隔の内視鏡サーベイランスにより大腸癌による死亡が65%抑制されることが報告されたが²⁹⁹、いくつかの観察研究で3年毎の内視鏡検査の間に進行癌の発生が確認されたことから、検査間隔を1年と短縮することも提唱されてきた^{126,300,301}。しかし、1年から3年までの検査間隔で比較したところ、大腸癌の発生率やその病期に有意差を認めなかったとする報告もあり^{302,303}、コンセンサスは得られていない。ただし、これらの海外の術後の大腸内視鏡サーベイランスの報告では、内視鏡検査の品質保証に関する指標となりうる腸管洗浄度、盲腸到達率、腺腫発見率、観察時間等に関する記載に乏しい。またStage I以外で発見されるinterval cancerの割合も高いことを考慮する必要がある。今後、精度の高い大腸内視鏡でのサーベイランスの報告が待たれる。

リンチ症候群の大腸腺腫の特徴として、数は多くなく(一般に十数個以内)、若年(40歳未満)発症で、サイズが大きく、しばしば絨毛状を呈し、MSI-Hを示すことがあり、通常の大腸腺腫より小さくても異型度が高く、癌化までの期間が短い、などが挙げられている^{300,304-306}。発がんメカニズムもいくつかの経路が想定されているが³⁰⁷、大腸内視鏡検査時に区別することは困難であるため、腫瘍性病変の発見時には大きさに関わらず積極的な内視鏡的摘除の対象とする。

資 料

I. 家族性大腸腺腫症

日本の家族性大腸腺腫症：大腸癌研究会「家族性大腸腺腫症の後方視的多施設共同研究」データ（n=303）

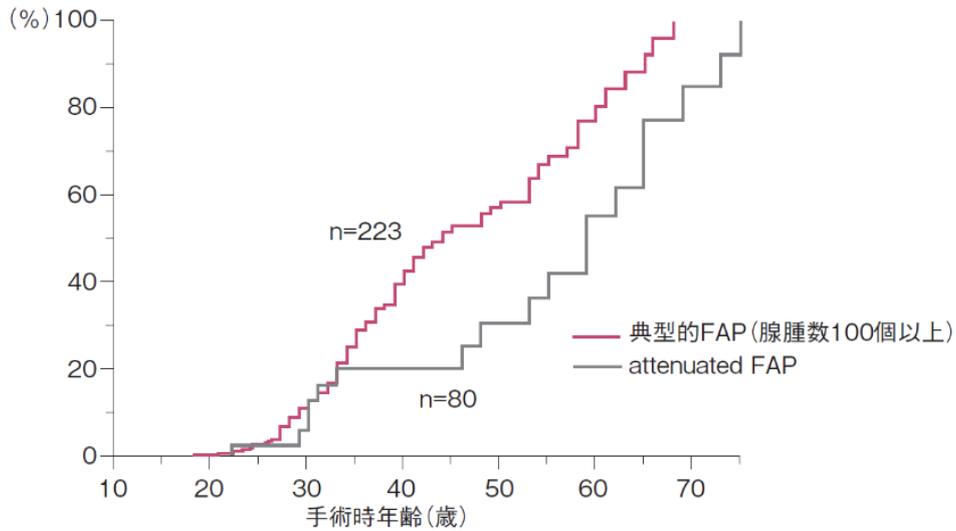
資料表 1 腺腫密度と大腸癌の個数

大腸癌の個数	密生型	非密生型	AFAP	Total
1 個	18 (62.1%)	50 (73.5%)	15 (83.3%)	83 (72.2%)
2 個	4 (13.8%)	13 (19.1%)	3 (16.7%)	20 (17.4%)
3 個	6 (20.7%)	3 (4.4%)	0 (0.0%)	9 (7.8%)
4 個	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
5 個	1 (3.4%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)

AFAP : attenuated FAP

資料表 2 腺腫密度と大腸癌の病期

病期分類	密生型	非密生型	AFAP	Total
Stage I	8 (27.6%)	18 (26.9%)	5 (27.8%)	31 (27.2%)
Stage II	4 (13.8%)	14 (20.9%)	6 (33.3%)	24 (21.1%)
Stage IIIa	5 (17.2%)	14 (20.9%)	2 (11.1%)	21 (18.4%)
Stage IIIb	8 (27.6%)	7 (10.4%)	3 (16.7%)	18 (15.8%)
Stage IV	4 (13.8%)	14 (20.9%)	2 (11.1%)	20 (17.5%)



資料図 1 大腸癌の累積発生率

資料表 3 大腸癌と十二指腸腺腫の累積発生率

年齢 (歳)	大腸癌			十二指腸腺腫		
	密生型	非密生型	AFAP	密生型	非密生型	AFAP
20	0.00%	1.10%	0.00%	1.30%	1.10%	0.00%
30	21.40%	9.60%	13.10%	7.80%	8.40%	5.80%
40	47.70%	41.10%	20.40%	32.40%	28.40%	18.40%
50	68.30%	54.80%	31.10%	52.10%	38.30%	23.50%
60	—	80.20%	55.30%	71.30%	48.90%	23.50%

資料表 4 大腸切除後のデスマイド腫瘍累積発生率

	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
累積発生率	5.20%	10.20%	11.90%	12.90%	13.40%

資料表 5 大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合(IPAA)における術後合併症

	開腹手術	器械吻合	手縫い吻合
腸閉塞	6.50%	8.10%	5.70%
縫合不全	0%	0%	0.90%
吻合部狭窄	3.40%	0%	5.70%
腹腔内膿瘍	3.50%	0%	4.00%
創感染	2.20%	0%	4.00%
排尿障害	1.30%	0%	1.10%

勃起障害	0%	0%	1.50%
射精障害	12.50%	4.30%	4.70%

II. リンチ症候群

日本のリンチ症候群における生殖細胞系列変異：大腸癌研究会「HNPCCの登録と遺伝子解析（第2次）研究」データ

遺伝子	変異の種類	領域	遺伝子変異
<i>MLH1</i>	置換	exon1	c.37G>T (p.E13*)
		exon2	c.122A>G (p.D41G)
		exon2	c.199G>A (p.G67R)
		intron2, splice acceptor site	c.208-2A>G (aberrant splicing)
		exon8	c.677G > A (p.R226Q, aberrant splicing)
		intron9, splice donor site	c.790+5G>T (aberrant splicing)
		intron9, splice donor site	c.790+1G>A (aberrant splicing)
		exon13	c.1459C>T (p.R487*)
		intron13, splice donor site	c.1558+1G>A (aberrant splicing)
		exon15	c.1731G>A (aberrant splicing)
		intron15, splice donor site	c.1731+5G>A (aberrant splicing)
	exon19	c.2250C>G (p.Y750*)	
	欠失	intron2, splice donor site	c.207 + 1_c.207 + 2delGT (aberrant splicing)
		exon3	c.209_211delAAG (aberrant splicing)
		exon4	c.319_320delAT (p.I107Kfs*14)
		exon6	c.472delA (p.N158Tfs*2)
		exon6	c.523delA (p.I176Ffs*26)
		intron6, splice donor site	c.545+3delAC (aberrant splicing)
		exon16	c.1846_1848delAAG (p.K616del)
exon1-5		c.1 - 94968_c.453 + 696del109180 (exon1-5 deletion)	
挿入	exon5	c.381-431_c.453+717del1221	
	exon5	c.440_441insT (p.T148Dfs*24)	

	exon15 exon19	c.1672_1673insAACT (p.F560Tfs*8) c.2198_2199insTT (p.T735Sfs*49)
欠失挿入	exon12	c.1039 - 4215_c.1409 + 2347del6933ins101 (exon12 deletion)
重複	exon6 intron9, splice donor site exon12-13	c.464dupT (p.Y157Lfs*15) c.790+2dupT (aberrant splicing) c.1039 - ?_1558 + ? (exon12 - 13 duplication)
<i>MSH2</i>	intron1, splice donor site	c.211+1G>C (aberrant splicing)
	intron5, splice donor site	c.942+3A>T (aberrant splicing)
	exon7	c.1165C>T (p.R389*)
	exon7	c.1204C>T (p.Q402*)
	exon7	c.1225C>T (p.Q409*)
	exon7	c.1255C>T (p.Q419*)
	intron9, splice acceptor site	c1511-1G>A (aberrant splicing)
	intron10, splice donor site	c.1661+1G>A (aberrant splicing)
	exon12	c.1861C>T (p.R621*)
	exon12	c.1865C>T (p.P622L)
	exon12	c.1915C > T (p.H639Y, aberrant splicing)
	exon14	c.2455A>T (p.K819*)
	exon15	c.2563C>T (p.Q855*)
	欠失	exon2
	exon7	c.1226_1227delAG (p.Q409Rfs*7)
	exon11	c.1705_1706delGA (p.E569Ifs*2)
	exon11	c.1744delG (p.V582Sfs*8)
	exon13	c.2031_2032delAT (p.I679Sfs*19)
	exon14	c.2309delT (p.I770Mfs*42)
	exon1	c.1-7550_c211+2019del9780 (exon1 deletion)
	exon1-6	c.1 - 19640_c1076 + 10104del42982 (exon1-6 deletion)
	exon6-7	c.943 - 596_c1276 + 12033del26275 (exon6-7 deletion)

	欠失挿入	exon14	c.2300_2303delCAGainsATATATAT (p.S767Yfs*20)
	重複	exon5-6 exon7 exon2 exon13	c.793 - 455_c1076 + 5894dup8510 (exon5-6 duplication) c.1077-10584_c1276 + 207dup10991 (exon7 duplication) exon2 duplication exon13 duplication
<i>MSH6</i>	重複	exon5 exon5	c.3261dupC (p.F1088Lfs*5) c.3403dupC (p.N1136Lfs*31)

付 録

I. 家系図の書き方・読み方の原則

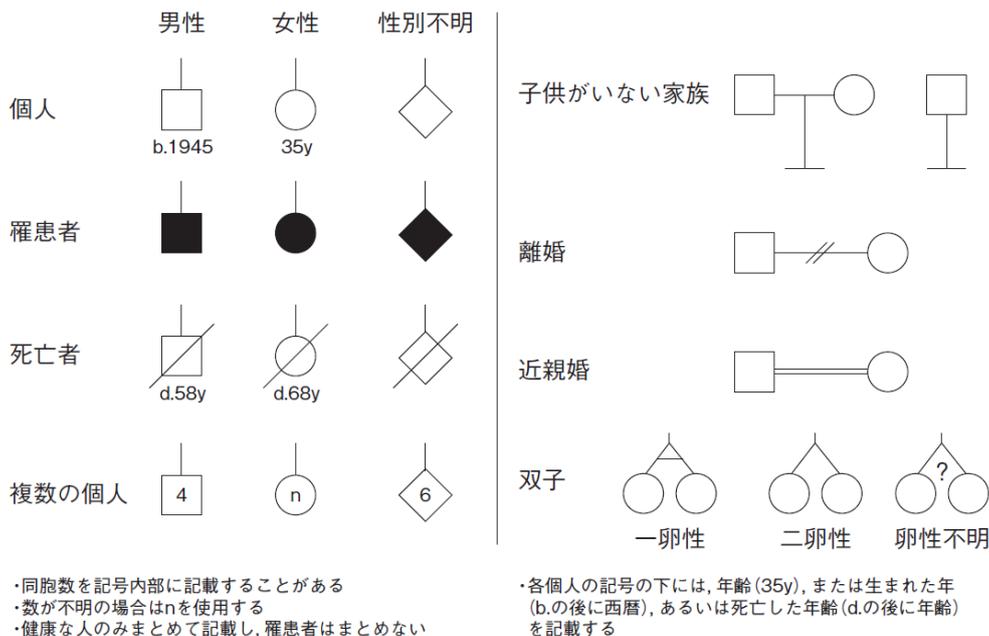
1. 家族歴聴取のポイント (付録図 1)

- ・少なくとも 3 世代の情報を聴取する。
- ・近親婚 (いとこ婚など) がないか確認する。
- ・罹患者だけでなく、非罹患者が同胞 (兄弟姉妹) に何人いるか確認する。
- ・家系図に、聴取日、情報提供者と聴取した人の名前を記載する。
- ・父方、母方を分けて評価する。

2. 家系図記載法の概略 (付録図 2)

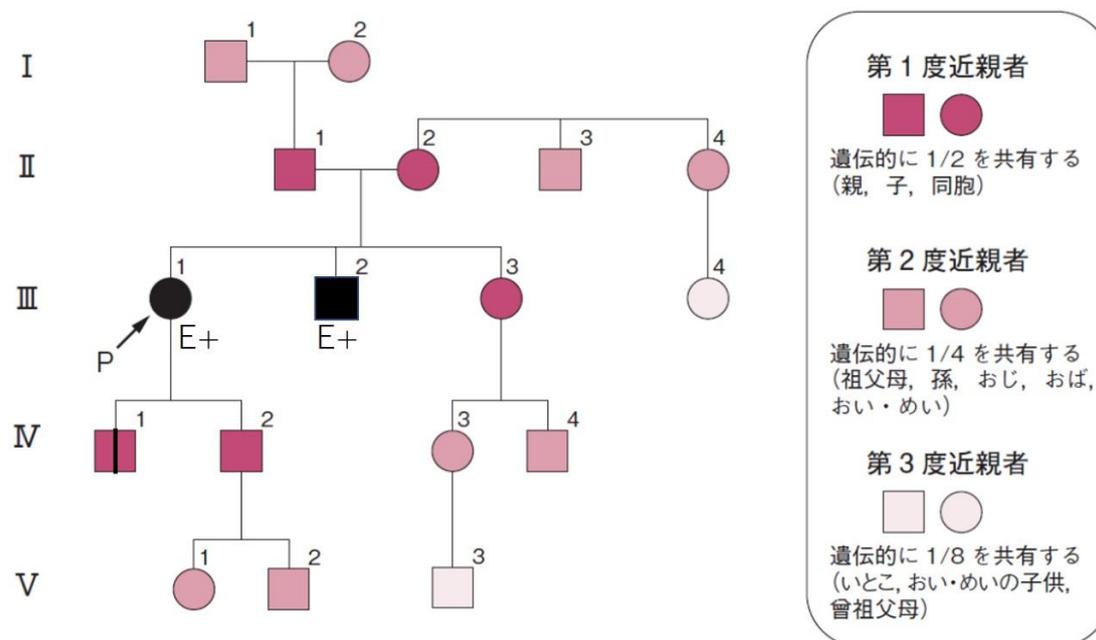
- ・発端者 (罹患者家系を発見するきっかけになった罹患者) を P ↗ で示す。
- ・来談者は ↗ で示す。
- ・夫を妻の左側に記載する。
- ・同胞は出生順に左から右に記載する。
- ・左側にローマ数字で世代番号を書く。
- ・世代ラインに合わせて個人番号を算用数字で左から順に記載する。
- ・発症年齢 (診断年齢)、罹患部位 (両側性疾患の場合には左右どちらか)、治療経過、術式、病理診断結果、遺伝学的検査実施の有無と実施した場合の結果など、必要な臨床情報を記載する。

一般的に家系図の記載に用いられている記号を以下に示す。



付録図 1 家系図の記載に用いられる記号

発端者からみた第 1, 第 2, 第 3 度近親者は以下に示すとおりである。



家系図の記号注釈

- E+: 検査で陽性(この場合APC遺伝子検査で病的バリエントを検出)
- : 発症前病的バリエント保持者
- ¹³: 個人の右上に個人番号を振ることがある

付録図 2 発端者からみた第 1, 第 2, 第 3 度近親者

II. ゲノムバリエントの記載法

ゲノムの変化を表記する場合には, Human Genome Variation Society (HGVS) <http://varnomen.hgvs.org/>による記載法を用いることが一般的である。通常, 参照配列情報, 位置情報, 変化の情報の順に記載する。

1. 参照配列の記号

ゲノム DNA 配列 : g.

コーディング DNA 配列# : c.

RNA 配列 : r.

タンパク : p.

#コーディング DNA 配列とは, mRNA の開始コドンと終止コドンに挟まれたタンパクに翻訳される mRNA の鋳型となる DNA 配列である。

2. バリエントの位置

(1) ゲノム DNA レベルで変化を表記する場合は「g.」で表し、ゲノムの位置は参照する genome 配列の最初を 1 として数える。

(2) コーディング DNA レベルで変化を表記する場合は「c.」で表し、開始コドン ATG の A (翻訳開始点) を 1 として数える (付録図 3 のエクソン 1 の終わりは、開始コドン ATG の A から数えて 128 番目にあるので、c. 128 となる)。コーディング DNA とは、タンパクに翻訳される DNA 配列であり、イントロンは含まれていないので、イントロンの位置を表現する場合は、隣接するエクソンから何番目にあるかを + または - を用いて表記する。たとえば、付録図 3 に示すイントロン 1 の始まりから 15 番目の塩基は、「c. 128+15」となる。エクソン 2 の始まり (c. 129) から上流へ 2 塩基の位置は「c. 129-2」と表記する)。

(3) RNA レベルの記載は「r.」で表し、DNA レベルの記載法に準拠する。

(4) タンパクレベルの記載は「p.」で表し、翻訳開始のメチオニンを 1 として数える。アミノ酸表記は 3 文字表記、1 文字表記いずれでもよい (付録表 1)。

付録表 1 アミノ酸表記法

一文字 表記	日本語表記	三文字表記	一文字 表記	日本語表記	三文字表記
A	アラニン	Ala	H	ヒスチジン	His
F	フェニルアラニン	Phe	M	メチオニン	Met
K	リシン	Lys	R	アルギニン	Arg
P	プロリン	Pro	W	トリプトファン	Trp
T	トレオニン	Thr	E	グルタミン酸	Glu
C	システイン	Cys	I	イソロイシン	Ile
G	グリシン	Gly	N	アスパラギン	Asn
L	ロイシン	Leu	S	セリン	Ser
Q	グルタミン	Gln	Y	チロシン	Tyr
V	バリン	Val	*	終止コドン	Ter
D	アスパラギン酸	Asp			

3. 変化の種類とその表記

(1) DNA レベルでの変化は、置換: >, 欠失: del, 挿入: ins, 欠失挿入: delins, 重複: dup, 逆位: inv, 変換: con で表記する。

(2) タンパクレベルでは、置換の場合には>を用いず、アミノ酸の位置(番号)の前に元のアミノ酸、位置(番号)の後に変化したアミノ酸を書くが、欠失: del, 挿入: ins, 欠失挿入: delins, 重複: dup, 逆位: inv, 変換: con に関しては DNA と同様に表記する。

一般的にはコーディング DNA (c.) やタンパク (p.) レベルで記載されることが多い。

以下に具体的な例を示す。

例 1) ミスセンスバリエーション

●c. 146T>A (p. Val49Glu)

開始コドン ATG の A から数えて 146 番目の塩基が T から A に置換される。それに伴って 49 番目のアミノ酸がバリン (Val) からグルタミン酸 (Glu) に変化する。

例 2) ナンセンスバリエーション

●c. 184C>T (p. Glu62Ter または p. Glu62*)

開始コドンの A から数えて 184 番目の塩基が C から T に置換される。それに伴って 62 番目のコドンが終止コドンとなり (*は終止コドンを示す。付録表 2 参照), タンパクの生合成が停止する。

例 3) 重複とそれに伴うフレームシフトバリエーション

●c. 175dupA (p. Ile59Asnfs*20)

開始コドンから数えて 175 番目の A が重複するため 176 番目も A となりコドンの読み枠にズレが生じる (この読み枠のズレをフレームシフトといい fs と表記する)。それに伴って 59 番目のアミノ酸がイソロイシン (Ile) からアスパラギン (Asn) に変化する, さらにそこから数えて 20 番目のコドンが終止コドンとなり (fs*20), タンパクの生合成が停止する。

例 4) 欠失とそれに伴うフレームシフトバリエーション

●c. 3927_3931delAAAGA (p. Glu1309Aspfs*4)

開始コドンから数えて 3927 番目から 3931 番目の AAAGA が欠失する。それに伴って 1309 番目のアミノ酸がグルタミン酸 (Glu) からアスパラギン酸 (Asp) に変化する, そのあと 4 番目のコドンで終止コドン (fs*4) となる。

例 5) イントロンのバリエーション

●c. 792+1G>A

エクソンが終わる 792 番目の塩基から数えて 1 番目の塩基が G から A に置換する。それに伴ってスプライシング異常が推測される。

例 6) エクソンの欠失

●c. 458-?_627+?del

少なくとも 1 つのエクソン (C. 458 から C. 627 までの塩基配列) が欠失して

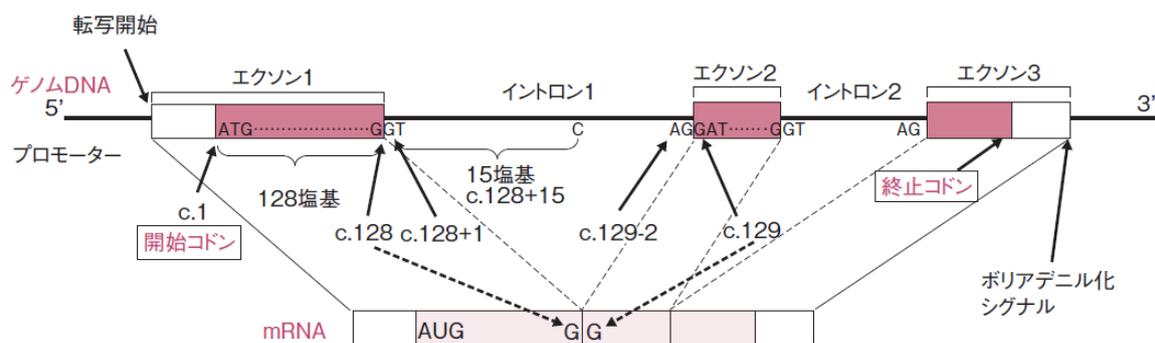
いる（欠失したイントロン領域の塩基が不明の場合は『?』で表す）。

また、得られたバリエントが疾患の原因となるかどうかの判定には、InSiGHT (<http://insight-group.org/variants/database/>) や ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) などのデータベースに登録がないか確認を行ったり、得られた結果から総合的な判断が必要なことがある。

データベースに収載されているバリエントが疾患の原因になるとは必ずしも言えないので、慎重な対応が求められる。そのバリエントが疾患の原因となりうるかは、通常 5 段階に判定される（各論 I．遺伝性大腸癌の概要と診療 2．2）遺伝学的検査 表 6 を参照）。

付録表 2 コドン表

1 番目の塩基	2 番目の塩基								3 番目の塩基
	U		C		A		G		
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys	C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	* /Ter	UGA	* /Ter	A
	UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	* /Ter	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	G



付録図 3 遺伝子の構造とバリエント表記法

Ⅲ. 遺伝性大腸癌に関連する情報

* 2019 年 11 月 7 日現在アクセス可能

1. 関連ガイドライン

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン日本語版

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology は、全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織 NCCN が作成し、年に 1 回以上改訂を行い、世界的に広く利用されているがん診療ガイドラインである。日本語版ウェブサイトは、日本の学会・研究会の専門医師によって監訳され、(公財)神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センターにより運営されている。

遺伝性大腸癌に関する情報は、発見、予防、リスク低減ガイドラインとして、以下に示す 2 つの項目があり、URL より入手することができる。

●大腸がんのスクリーニング

https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/japanese/colorectal_screening.pdf

●大腸がんにおける遺伝的/家族性リスク評価

https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/japanese/genetics_colon.pdf

2) PDQ® (Physician Data Query) 日本語版

米国国立がん研究所(NCI)が配信する、世界最大かつ最新の包括的ながん情報である。(公財)神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センターにより運営され、日本語版では、専門家向け情報は月 1 回更新されている。

遺伝性大腸癌に関する情報は、以下に示す 2 つの項目があり、URL より入手することができる。

●大腸がんの遺伝学 (PDQ®)

http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062863

●がんの遺伝学的リスク評価とカウンセリング (PDQ®)

http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062865

3) 家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関するガイドライン

家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療の実施にあたり配慮すべき基本原則について記載されており、以下の URL より入手することができる。

<http://jsht.umin.jp/project/guideline/index.html>

4) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」

<http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>

5) GeneReviews 日本語版サイト

遺伝性疾患の症状や診断，遺伝学的検査（遺伝子検査など），遺伝カウンセリングなどについて，専門家による解説が参照できる医療スタッフ向けの遺伝性疾患情報サイトで，臨床遺伝医学に関する総合情報サイトである。2019年5月1日現在 742項目 が登録されており，以下の URL より入手することができる。

<http://grj.umin.jp/>

2. リンチ症候群の診療に関わる資料

- リンチ症候群の免疫染色に関する学会の見解と説明同意文書
<http://jsht.umin.jp/project/data/download/IHC.pdf>
- リンチ症候群のスクリーニング・補助診断のためのマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査 (説明文書・同意書) <http://jsht.umin.jp/hp/msihome.html>
- リンチ症候群 (HNPCC) の遺伝子診断とリンチ症候群 (HNPCC) にかかわる遺伝カウンセリングを提供できる施設 <http://jsht.umin.jp/hp/msicontact.html>
- 免疫チェックポイント阻害薬適応判定のためのマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査 (説明文書・同意書) http://jsht.umin.jp/project/data/msi_agreement.html

3. 遺伝性大腸癌に関わる遺伝学的検査受託会社

- 株式会社ファルコバイオシステムズ (バイオメディカル部)
<http://www.falco-genetics.com/mmr/medical/hnpcc/index.html>
- ラボコープ・ジャパン合同会社
<http://www.labcorp.co.jp/inspection/nipt.html>
- 株式会社スアールエル (MSI 検査)
<https://test-guide.srl.info/hachioji/test/detail/04260A374>
- 株式会社ビー・エム・エル (MSI 検査)
<http://uwb01.bml.co.jp/kensa/search/detail/3604552>
- 株式会社 LSI メディエンス (MSI 検査)
http://data.medience.co.jp/compendium/module_detail.cgi?field=08&m_class=21&s_class=0001

4. 遺伝性腫瘍 e-Learning

遺伝性腫瘍に共通する基本的な講義と各遺伝性腫瘍の合計 12 コースを受講することができる。

<https://www.e-precisionmedicine.com/familial-tumors>

5. 書籍

●**遺伝性腫瘍ハンドブック**

日本家族性腫瘍学会，2019，B5判・188頁，金原出版，ISBN：978-4-307-20397-5

●**遺伝子医学MOOK別冊 シリーズ：最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング，最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング**

三木義男（編集），2016，メディカルドゥ，ISBN：978-4-944157-67-9

●**家系内の大腸がんとその遺伝**

Berk T, Macrae F 編著，岩間毅夫，数間恵子訳，2007，A5判 240頁，中山書店，ISBN：978-4-521-67741-5

6. 関連学会

●**日本遺伝性腫瘍学会**

<http://jsht.umin.jp/>

●**日本人類遺伝学会**

<https://jshg.jp/>

●**日本遺伝子診療学会**

<http://www.gene-dt.jp/>

●**日本遺伝カウンセリング学会**

<http://www.jsgc.jp/>

●**日本遺伝看護学会**

<http://idenkango.com/>

●**International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT)**

<https://www.insight-group.org/>

7. 患者向け情報サイト

1) 国立がん研究センターがん情報サービス

●**がんゲノム医療とがん医療における遺伝子検査**

https://ganjoho.jp/public/dia_tre/treatment/genomic_medicine/index.html

●**遺伝性腫瘍・家族性腫瘍**

<https://ganjoho.jp/public/cancer/genetic-familial/index.html>

2) 公益財団法人がん研究会有明病院

●**がんと遺伝の関係性について**

<http://www.jfcr.or.jp/cancer/heredity/relationship.html>

3) がんサポート

●**誤解だらけの遺伝性・家族性の大腸がん**

<http://gansupport.jp/article/cancer/colon/2879.html>

7. 患者会

1) 家族性大腸腺腫症の患者会

●ハーモニー・ライン（家族性大腸ポリープ患者と家族の会）

事務局：〒595-0003 大阪府泉大津市尾井千原町 3-2-304

代表：土井 悟

TEL/FAX：(0725) 32-5135 e-mail：net@harmonyline.com

ホームページ：https://www.harmonyline.com/

●ハーモニー・ライフ（大腸腺腫症患者・家族・支援者の会）

事務局：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学看護医療学部内

e-mail：takeday@sfc.keio.ac.jp（武田）

ホームページ：https://harmony-life.sfc.keio.ac.jp/

●ノール・アルモニー（ジェネティックハンド）

事務局：〒963-8501 福島県郡山市向河原町 159 番 1 号

公益財団法人星総合病院 認定遺伝カウンセラー 勝部暢介

代表 杉山智彦

TEL：(024) 983-5511（代） FAX：(024) 983-5588

e-mail：katsube@hoshipital.jp

Facebook：https://ja-jp.facebook.com/nordharmonie/

2) リンチ症候群の患者会

●team NOLY（ジェネティックハンド）

事務局：〒963-8501 福島県郡山市向河原町 159 番 1 号

公益財団法人星総合病院 認定遺伝カウンセラー 勝部暢介

TEL：(024) 983-5511（代） FAX：(024) 983-5588

e-mail：katsube@hoshipital.jp

ホームページ：http://www.hoshipital.jp/event.html#05

●ひまわりの会（リンチ症候群患者家族会）

事務局：〒740-8510 山口県岩国市愛宕町 1 丁目 1 番 1 号

独立行政法人国立病院機構岩国医療センター内

代表：柴田良子

TEL / (0827) 35-5645 FAX / (0827) 35-5897

ホームページ：<https://iwakuni.hosp.go.jp/himawarinokai.html>

文献

- 1) 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版. 第 1 版, 東京, 金原出版; 2019
- 2) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al.: Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *Bmj* 2008; 337: a744
- 3) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85
- 4) De Rosa M, Pace U, Rega D, et al.: Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep* 2015; 34: 1087-1096
- 5) Macaron C, Leach BH, Burke CA: Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol* 2015; 111: 103-111
- 6) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al.: Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-1860
- 7) Barrow E, Hill J, Evans DG: Cancer risk in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2013; 12: 229-240
- 8) Canard G, Lefevre JH, Colas C, et al.: Screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: are we doing enough? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 809-816
- 9) Julie C, Tresallet C, Brouquet A, et al.: Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2825-2835; quiz 2836
- 10) Chika N, Eguchi H, Kumamoto K, et al.: Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 108-117
- 11) Kiyozumi Y, Matsubayashi H: Germline mismatch repair gene variants analyzed by universal sequencing in Japanese cancer patients. 2019; 8: 5534-5543
- 12) Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al.: Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57: 704-713
- 13) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. Version 2. 2019. Available from: <http://www.nccn.org>.
- 14) Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, et al.: Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1621-1627
- 15) 石田秀行: 遺伝性大腸癌に対する日常診療. *日本外科学会雑誌* 2018; 119: 62-66
- 16) Knudson AG, Jr.: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl*

Acad Sci U S A 1971; 68: 820-823

17) Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al.: Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121: 599-611

18) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532

19) Fujiyoshi K, Yamaguchi T, Kakuta M, et al.: Predictive model for high-frequency microsatellite instability in colorectal cancer patients over 50 years of age. *Cancer Med* 2017; 6: 1255-1263

20) Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al.: Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *Jama* 2012; 308: 485-492

21) Bussey HJR. *Familial polyposis coli*.: Johns Hopkins University Press, Baltimore; 1975.

22) Iwama T, Tamura K, Morita T, et al.: A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the Polyposis Registry of Japan. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 308-316

23) Murata M, Utsunomiya J, Iwama T, et al.: Frequency of adenomatosis coli in Japan. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1981; 26: 19-30

24) Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al.: The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839-847

25) Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC-Associated Polyposis Conditions. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle

University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

26) Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, et al.: Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61: 774-779

27) Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, et al.: 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* 1992; 52: 4055-4057

28) Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, et al.: Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut* 1994; 35: 1622-1623

29) Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S: Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2: 43-55

30) Aretz S, Stienen D, Friedrichs N, et al.: Somatic APC mosaicism: a frequent cause of familial adenomatous polyposis (FAP). *Hum Mutat* 2007; 28: 985-992

- 31) Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al.: Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 2008; 57: 71-76
- 32) Kim B, Won D, Jang M, et al.: Next-generation sequencing with comprehensive bioinformatics analysis facilitates somatic mosaic APC gene mutation detection in patients with familial adenomatous polyposis. 2019; 12: 103
- 33) Jansen AM, Crobach S, Geurts-Giele WR, et al.: Distinct Patterns of Somatic Mosaicism in the APC Gene in Neoplasms From Patients With Unexplained Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology* 2017; 152: 546-549.e543
- 34) Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al.: Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-232
- 35) Nielsen M, Franken PF, Reinards TH, et al.: Multiplicity in polyp count and extracolonic manifestations in 40 Dutch patients with MYH associated polyposis coli (MAP). *J Med Genet* 2005; 42: e54
- 36) Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, et al.: Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3975-3980
- 37) Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al.: Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013; 45: 136-144
- 38) Spier I, Holzapfel S, Altmuller J, et al.: Frequency and phenotypic spectrum of germline mutations in POLE and seven other polymerase genes in 266 patients with colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer* 2015; 137: 320-331
- 39) Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al.: POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. 2016; 18: 325-332
- 40) Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al.: Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 180-185
- 41) Iida M, Yao T, Itoh H, et al.: Natural history of duodenal lesions in Japanese patients with familial adenomatosis coli (Gardner's syndrome). *Gastroenterology* 1989; 96: 1301-1306
- 42) Moozar KL, Madlensky L, Berk T, et al.: Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 831-837; discussion 837
- 43) Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, et al.: Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54: 1034-1043
- 44) 飯田三男, 檜沢一興, 松本主之, 他: 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* 1997; 32: 563-576
- 45) Galle TS, Juel K, Bulow S: Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808-812

- 46) Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al.: The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1980-1982
- 47) Park JG, Park KJ, Ahn YO, et al.: Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 996-998
- 48) Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, et al.: Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381-386
- 49) Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, et al.: Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46: 310-315
- 50) Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al.: Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-785
- 51) Lopez-Ceron M, van den Broek FJ, Mathus-Vliegen EM, et al.: The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 542-550
- 52) Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, et al.: Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636-641
- 53) Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al.: The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-255
- 54) Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al.: Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22: 493-498
- 55) Bertario L, Presciuttini S, Sala P, et al.: Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 1994; 10: 225-234
- 56) Parc Y, Piquard A, Dozois RR, et al.: Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative colectomy. *Ann Surg* 2004; 239: 378-382
- 57) Speake D, Evans DG, Lalloo F, et al.: Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg* 2007; 94: 1009-1013
- 58) Saito Y, Hinoi T, Ueno H, et al.: Risk Factors for the Development of Desmoid Tumor After Colectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 559-565
- 59) Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al.: Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004; 53: 1832-1836
- 60) Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J: The impact of familial adenomatous polyposis on

the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217: 101-108

61) Knudsen AL, Bulow S: Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer* 2001; 1: 111-119

62) Nieuwenhuis MH, De Vos Tot Nederveen Cappel W, Botma A, et al.: Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 215-219

63) Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, et al.: A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93: 1258-1264

64) Stevenson JK, Reid BJ: Unfamiliar aspects of familial polyposis coli. *Am J Surg* 1986; 152: 81-86

65) Benoit L, Faivre L, Cheynel N, et al.: 3' Mutation of the APC gene and family history of FAP in a patient with apparently sporadic desmoid tumors. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 297-300

66) Yamano T, Hamanaka M, Babaya A, et al.: Management strategies in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis: a national healthcare survey in Japan. *Cancer Sci* 2017; 108: 243-249

67) Walter T, Zhenzhen Wang C, Guillaud O, et al.: Management of desmoid tumours: A large national database of familial adenomatous patients shows a link to colectomy modalities and low efficacy of medical treatments. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 735-741

68) Church J, Lynch C, Neary P, et al.: A desmoid tumor-staging system separates patients with intra-abdominal, familial adenomatous polyposis-associated desmoid disease by behavior and prognosis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 897-901

69) Bertario L, Russo A, Sala P, et al.: Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001; 95: 102-107

70) Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bulow S, et al.: Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1229-1234

71) Church J, Xhaja X, LaGuardia L, et al.: Desmoids and genotype in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 444-448

72) Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al.: Systemic cytotoxic chemotherapy and radiation therapy for desmoid in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 1090-1092

73) Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al.: High-dose tamoxifen and sulindac as first-line

treatment for desmoid tumors. *Cancer* 2004; 100: 612-620

74) Sturt NJ, Clark SK: Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5: 275-285; discussion 287-278

75) Quast DR, Schneider R, Burdzik E, et al.: Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. *Fam Cancer* 2016; 15: 31-40

76) Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, et al.: Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 37-42

77) Desurmont T, Lefevre JH, Shields C, et al.: Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis patients: responses to treatments. *Fam Cancer* 2015; 14: 31-39

78) Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, et al.: Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999; 86: 1185-1189

79) Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al.: Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4884-4891

80) Kono T, Tomita I, Chisato N, et al.: Successful low-dose chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of an ileoanal pouch mesenteric desmoid tumor: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 246-249

81) Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al.: Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 102-105

82) Amano K, Chika N, Ito T, et al.: [The Characteristics and Treatment Outcomes for Desmoid Tumors Associated with Familial Adenomatous Polyposis]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2017; 44: 1449-1451

83) Inoue Y, Ishida H, Ueno H, et al.: The treatment of desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis: the results of a Japanese multicenter observational study. *Surg Today* 2017; 47: 1259-1267

84) Howard JH, Pollock RE: Intra-Abdominal and Abdominal Wall Desmoid Fibromatosis. *Oncol Ther* 2016; 4: 57-72

85) Iwama T, Kuwabara K, Ushiyama M, et al.: Identification of somatic APC mutations in recurrent desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis to determine actual recurrence of the original tumor or de novo occurrence. *Fam Cancer* 2009; 8: 51-54

86) Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al.: Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. *Br J Surg* 2000; 87: 608-613

- 87) Church J, Berk T, Boman BM, et al.: Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1528-1534
- 88) Distanto S, Nasioulas S, Somers GR, et al.: Familial adenomatous polyposis in a 5 year old child: a clinical, pathological, and molecular genetic study. *J Med Genet* 1996; 33: 157-160
- 89) Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al.: Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007; 71: 427-433
- 90) Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al.: Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004; 127: 444-451
- 91) Vasen HF, van Duijvendijk P, Buskens E, et al.: Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49: 231-235
- 92) Kartheuser A, Stangherlin P, Brandt D, et al.: Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer* 2006; 5: 241-260; discussion 261-242
- 93) Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, et al.: Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 713-722
- 94) Konishi T, Ishida H, Ueno H, et al.: Feasibility of laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis and total colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: results of a nationwide multicenter study. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 953-961
- 95) Johansen C, Bitsch M, Bulow S: Fertility and pregnancy in women with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 203-206
- 96) Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al.: Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 227-231
- 97) Nieuwenhuis MH, Douma KF, Bleiker EM, et al.: Female fertility after colorectal surgery for familial adenomatous polyposis: a nationwide cross-sectional study. *Ann Surg* 2010; 252: 341-344
- 98) Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, et al.: Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994; 9: 77-81
- 99) Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA, et al.: Significantly increased pregnancy rates after

laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048

100) Remzi FH, Gorgun E, Bast J, et al.: Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1691-1699

101) Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, et al.: Ileal pouch-anal anastomosis function following childbirth. An extended evaluation. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 159-165

102) 岩間毅夫: 大腸腺腫症の病理形態学的研究. *日外会誌* 1978; 79: 10-24

103) Rozen P, Macrae F: Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening. *Fam Cancer* 2006; 5: 227-235

104) Crabtree MD, Tomlinson IP, Talbot IC, et al.: Variability in the severity of colonic disease in familial adenomatous polyposis results from differences in tumour initiation rather than progression and depends relatively little on patient age. *Gut* 2001; 49: 540-543

105) Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, et al.: Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 1996; 119: 615-623

106) Rozen P, Samuel Z, Rabau M, et al.: Familial adenomatous polyposis at the Tel Aviv Medical Center: demographic and clinical features. *Fam Cancer* 2001; 1: 75-82

107) Eccles DM, Lunt PW, Wallis Y, et al.: An unusually severe phenotype for familial adenomatous polyposis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 431-435

108) Lynch PM, Morris JS, Wen S, et al.: A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 115-125.e114

109) Septer S, Lawson CE, Anant S, et al.: Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Fam Cancer* 2016; 15: 477-485

110) Thompson-Fawcett MW, Marcus VA, Redston M, et al.: Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 347-353

111) Groves CJ, Beveridge I G, Swain DJ, et al.: Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 816-823

112) Tajika M, Niwa Y, Bhatia V, et al.: Risk of ileal pouch neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6774-6783

113) Hoehner JC, Metcalf AM: Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 824-828

114) Ault GT, Nunoo-Mensah JW, Johnson L, et al.: Adenocarcinoma arising in the middle

- of ileoanal pouches: report of five cases. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 538-541
- 115) Angriman I, Scarpa M, Castagliuolo I: Relationship between pouch microbiota and pouchitis following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9665-9674
- 116) Koskenvuo L, Renkonen-Sinisalo L, Jarvinen HJ, et al.: Risk of cancer and secondary proctectomy after colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 225-230
- 117) Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, et al.: Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy? *Arq Gastroenterol* 2009; 46: 294-299
- 118) Nieuwenhuis MH, Bulow S, Bjork J, et al.: Genotype predicting phenotype in familial adenomatous polyposis: a practical application to the choice of surgery. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1259-1263
- 119) Campos FG: Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16620-16629
- 120) Bulow S, Bulow C, Vasen H, et al.: Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option for selected patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1318-1323
- 121) Church J, Simmang C: Practice parameters for the treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1001-1012
- 122) Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, et al.: Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 745-752
- 123) Bennett RL, French KS, Resta RG, et al.: Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008; 17: 424-433
- 124) Hyer W, Cohen S, Attard T, et al.: Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68: 428-441
- 125) Achatz MI, Porter CC, Brugieres L, et al.: Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e107-e114
- 126) Syngal S, Brand RE, Church JM, et al.: ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-262; quiz 263

- 127) Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, et al.: Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-125
- 128) Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, et al.: Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 1222-1229
- 129) Briggs S, Tomlinson I: Germline and somatic polymerase epsilon and delta mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol* 2013; 230: 148-153
- 130) Nakamura K, Nonaka S, Nakajima T, et al.: Clinical outcomes of gastric polyps and neoplasms in patients with familial adenomatous polyposis. *Endosc Int Open* 2017; 5: E137-e145
- 131) Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, et al.: Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 51: 485-489
- 132) Sakai N, Tatsuta M, Hirasawa R, et al.: Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with hamartomatous fundic polyps. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 766-772
- 133) Nakano K, Kawachi H, Chino A, et al.: Phenotypic variations of gastric neoplasms in familial adenomatous polyposis are associated with endoscopic status of atrophic gastritis. 2019;
- 134) Yaguchi K, Makazu M, Hirasawa K, et al.: Familial Adenomatous Polyposis with Multiple *Helicobacter*-negative Early Gastric Cancers Treated by Endoscopic Submucosal Dissection. *Intern Med* 2017; 56: 3283-3286
- 135) Rudloff U: Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2018; 11: 447-459
- 136) 前畠裕司, 江崎幹宏, 河野真一, 他: 家族性大腸腺腫症に伴う十二指腸腺腫の取り扱い. *胃と腸* 2016; 51: 1593-1601
- 137) Matsumoto T, Iida M, Nakamura S, et al.: Natural history of ampullary adenoma in familial adenomatous polyposis: reconfirmation of benign nature during extended surveillance. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1557-1562
- 138) Penninga L, Svendsen LB: Pancreas-preserving total duodenectomy: a 10-year experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18: 717-723
- 139) van Heumen BW, Nieuwenhuis MH, van Goor H, et al.: Surgical management for advanced duodenal adenomatosis and duodenal cancer in Dutch patients with familial adenomatous polyposis: a nationwide retrospective cohort study. *Surgery* 2012; 151: 681-690
- 140) Watanabe Y, Ishida H, Baba H, et al.: Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis:

- experience of 10 cases at a single institution. *Fam Cancer* 2017; 16: 91-98
- 141) Walsh RM, Augustin T, Aleassa EM, et al.: Comparison of pancreas-sparing duodenectomy (PSD) and pancreatoduodenectomy (PD) for the management of duodenal polyposis syndromes. *Surgery* 2019; 166: 496-502
- 142) Augustin T, Moslim MA, Tang A, et al.: Tailored surgical treatment of duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis syndrome. *Surgery* 2018; 163: 594-599
- 143) D. E. Marchis ML, Tonelli F, Quaresmini D, et al.: Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. *Anticancer Res* 2017; 37: 3357-3366
- 144) Burtenshaw SM, Cannell AJ, McAlister ED, et al.: Toward Observation as First-line Management in Abdominal Desmoid Tumors. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2212-2219
- 145) Utsunomiya J, Iwama T, Imajo M, et al.: Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 459-466
- 146) McMullen K, Hicks TC, Ray JE, et al.: Complications associated with ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg* 1991; 15: 763-766; discussion 766-767
- 147) Ganschow P, Trauth S, Hinz U, et al.: Risk Factors Associated With Pouch Adenomas in Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 1096-1101
- 148) Bertario L, Russo A, Radice P, et al.: Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Hereditary Colorectal Tumors Registry. Ann Surg* 2000; 231: 538-543
- 149) Church J: In which patients do I perform IRA, and why? *Fam Cancer* 2006; 5: 237-240; discussion 262-232
- 150) Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al.: Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93: 407-417
- 151) Yamadera M, Ueno H, Kobayashi H, et al.: Current status of prophylactic surgical treatment for familial adenomatous polyposis in Japan. *Surg Today* 2017; 47: 690-696
- 152) Ishikawa H, Mutoh M, Iwama T, et al.: Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy* 2016; 48: 51-55
- 153) Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, et al.: Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg* 2008; 143: 406-412
- 154) Remzi FH, Fazio VW, Gorgun E, et al.: The outcome after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 470-477
- 155) Ganschow P, Warth R, Hinz U, et al.: Early postoperative complications after stapled vs handsewn restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in 148 patients with familial adenomatous polyposis coli: a matched-pair analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16:

116-122

156) Mozafar M, Shateri K, Tabatabaey A, et al.: Familial adenomatous polyposis: ileo-anal pouch versus ileo-rectal anastomosis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 206-210

157) Kennedy RD, Zarroug AE, Moir CR, et al.: Ileal pouch anal anastomosis in pediatric familial adenomatous polyposis: a 24-year review of operative technique and patient outcomes. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1409-1412

158) Moslein G: Surgical considerations in FAP-related pouch surgery: Could we do better? *Fam Cancer* 2016; 15: 457-466

159) Tanaka M, Kanemitsu Y, Ueno H, et al.: Prognostic impact of hospital volume on familial adenomatous polyposis: a nationwide multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1489-1498

160) Mennigen R, Sewald W, Senninger N, et al.: Morbidity of loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 2192-2200

161) Kjaer MD, Laursen SB, Qvist N, et al.: Sexual function and body image are similar after laparoscopy-assisted and open ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg* 2014; 38: 2460-2465

162) Fajardo AD, Dharmarajan S, George V, et al.: Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 377-383

163) da Luz Moreira A, Church JM, Burke CA: The evolution of prophylactic colorectal surgery for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1481-1486

164) McKenna NP, Potter DD, Bews KA, et al.: Ileal-pouch anal anastomosis in pediatric NSQIP: Does a laparoscopic approach reduce complications and length of stay? *J Pediatr Surg* 2019; 54: 112-117

165) Kauffman JD, Snyder CW, Danielson PD, et al.: 30-Day Outcomes of Laparoscopic Versus Open Total Proctocolectomy with Ileoanal Anastomosis in Children and Young Adults: A Combined Analysis of the National Surgical Quality Improvement Project Pediatric and Adult Databases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019; 29: 402-408

166) Campos FG, Real Martinez CA, Monteiro de Camargo MG, et al.: Laparoscopic Versus Open Restorative Proctocolectomy for Familial Adenomatous Polyposis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28: 47-52

167) Zhang Z, Wang D, Xu C, et al.: Laparoscopy adjuvant total colorectal resection for the treatment of familial adenomatous polyposis (FAP). 2019; 21: 753-759

168) Sinha A, Burns EM: Risk of desmoid formation after laparoscopic versus open colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. 2018; 2: 452-455

- 169) Chittleborough TJ, Warriar SK, Heriot AG, et al.: Dispelling misconceptions in the management of familial adenomatous polyposis. *ANZ J Surg* 2017; 87: 441-445
- 170) Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, et al.: Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 261-268
- 171) Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al.: A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1324-1332
- 172) 日本内視鏡外科学会編: 内視鏡外科診療ガイドライン 2019 年版 Available from : https://www.med-amc.com/jcs_society/member/info/?cont=guideline2019&societyCode=jses
- 173) Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al.: Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1054-1059
- 174) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al.: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-1316
- 175) Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al.: Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-639
- 176) Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, et al.: Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1618-1619
- 177) Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al.: Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122: 641-645
- 178) Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al.: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952
- 179) Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-1080
- 180) West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al.: Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59: 918-925
- 181) Hull MA, Sprange K, Hepburn T, et al.: Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFood Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 x 2 factorial trial. *Lancet* 2018; 392: 2583-2594
- 182) Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al.: A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 655-665

- 183) Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, et al.: Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med* 2013; 2: 50-56
- 184) Herraiz M, Barbesino G, Faquin W, et al.: Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 367-373
- 185) Steinhagen E, Guillem JG, Chang G, et al.: The prevalence of thyroid cancer and benign thyroid disease in patients with familial adenomatous polyposis may be higher than previously recognized. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 304-308
- 186) Harach HR, Williams GT, Williams ED: Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994; 25: 549-561
- 187) Cameselle-Teijeiro J, Chan JK: Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol* 1999; 12: 400-411
- 188) Cetta F: FAP Associated Papillary Thyroid Carcinoma: A Peculiar Subtype of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *Patholog Res Int* 2015; 2015: 309348
- 189) Attard TM, Giglio P, Koppula S, et al.: Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007; 109: 761-766
- 190) Shiroky JS, Lerner-Ellis JP, Govindarajan A, et al.: Characteristics of Adrenal Masses in Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 2018; 61: 679-685
- 191) Smith TG, Clark SK, Katz DE, et al.: Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1739-1742
- 192) Marchesa P, Fazio VW, Church JM, et al.: Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1023-1028
- 193) Burke CA, Santisi J, Church J, et al.: The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1498-1502
- 194) Cavallo D, Ballardini G, Ferrari A, et al.: Wireless capsule endoscopy in adolescents with familial adenomatous polyposis. *Tumori* 2016; 102: 40-44
- 195) Yamada A, Watabe H, Iwama T, et al.: The prevalence of small intestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis: a prospective capsule endoscopy study. *Fam Cancer* 2014; 13: 23-28
- 196) Iaquinto G, Fornasarig M, Quaia M, et al.: Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 61-67

- 197) Araujo IK, Pages M, Romero C, et al.: Twelve-year asymptomatic retention of a colon capsule endoscope. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 681-682
- 198) Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, et al.: Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 27-37
- 199) Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al.: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105-110
- 200) Barrow E, Alduaij W, Robinson L, et al.: Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2008; 74: 233-242
- 201) Grover S, Syngal S: Genetic testing in gastroenterology: Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 185-196
- 202) Win AK, Young JP, Lindor NM, et al.: Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 958-964
- 203) Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al.: Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1713-1718
- 204) Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al.: Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75: 141-149
- 205) Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al.: Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129: 415-421
- 206) Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, et al.: The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-449
- 207) Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al.: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218
- 208) Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al.: Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *Jama* 2009; 302: 1790-1795
- 209) Kohlmann W and Gruber SB. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [updated 2018 Apr 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
- 210) Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al.: Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 49-55
- 211) Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, et al.: Recurrence and variability of germline

- EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2011; 32: 407-414
- 212) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al.: Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206-212
- 213) Boland CR, Troncale FJ: Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 700-701
- 214) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al.: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425
- 215) Vasen HF: Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18: 81s-92s
- 216) Suter CM, Martin DI, Ward RL: Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004; 36: 497-501
- 217) Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al.: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268
- 218) Ladabaum U, Ford JM, Martel M, et al.: American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015; 149: 783-813.e720
- 219) Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al.: Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Jama* 2012; 308: 1555-1565
- 220) Jiang W, Cai MY, Li SY, et al.: Universal screening for Lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features. 2019; 144: 2161-2168
- 221) 日本臨床腫瘍学会編: 大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイドランス 第3版, 東京, 金原出版 ; 2016
- 222) Pinol V, Castells A, Andreu M, et al.: Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Jama* 2005; 293: 1986-1994
- 223) 古川洋一: 遺伝性大腸癌を振り返る HNPCC 日本の現状. *大腸癌 Frontier* 2010; 3: 120-124
- 224) Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al.: Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 48-56
- 225) Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP, et al.: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54: 1645-1648

- 226) Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al.: Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1481-1487
- 227) Peltomaki P: Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1174-1179
- 228) Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K, et al.: The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett* 2004; 216: 55-62
- 229) Asaka S, Arai Y, Nishimura Y, et al.: Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis* 2009; 30: 494-499
- 230) Jiricny J, Nystrom-Lahti M: Mismatch repair defects in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 157-161
- 231) Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al.: Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2751-2763
- 232) Shia J, Tang LH, Vakiani E, et al.: Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1639-1645
- 233) Shia J, Zhang L, Shike M, et al.: Secondary mutation in a coding mononucleotide tract in MSH6 causes loss of immunoexpression of MSH6 in colorectal carcinomas with MLH1/PMS2 deficiency. *Mod Pathol* 2013; 26: 131-138
- 234) Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, et al.: Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer* 2018; 124: 3145-3153
- 235) Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al.: Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812-823
- 236) Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al.: Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147: 502-526
- 237) Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al.: Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33: 209-217
- 238) Guillen-Ponce C, Serrano R, Sanchez-Heras AB, et al.: Clinical guideline seom:

- hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 962-971
- 239) Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al.: The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135: 419-428
- 240) Yanaba K, Nakagawa H, Takeda Y, et al.: Muir-Torre syndrome caused by partial duplication of MSH2 gene by Alu-mediated nonhomologous recombination. *Br J Dermatol* 2008; 158: 150-156
- 241) Kanamori M, Kon H, Nobukuni T, et al.: Microsatellite instability and the PTEN1 gene mutation in a subset of early onset gliomas carrying germline mutation or promoter methylation of the hMLH1 gene. *Oncogene* 2000; 19: 1564-1571
- 242) de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al.: Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130: 665-671
- 243) Kane MF, Loda M, Gaida GM, et al.: Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res* 1997; 57: 808-811
- 244) 赤木 究: 発症経路を異にする KRAS, BRAF 遺伝子変異を持つ大腸癌の臨床病理学的特徴の検討. *大腸疾患 NOW* 2012; 94-102
- 245) Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, et al.: Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2004; 108: 237-242
- 246) McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL, et al.: Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer* 2004; 3: 101-107
- 247) Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al.: Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *Jama* 2005; 293: 1979-1985
- 248) Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, et al.: Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 153-159
- 249) Rodriguez-Soler M, Perez-Carbonell L, Guarinos C, et al.: Risk of cancer in cases of suspected lynch syndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013; 144: 926-932.e921; quiz e913-924
- 250) Carethers JM: Differentiating Lynch-like from Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 602-604
- 251) 新井正美, 小川大志, 千野晶子, 他: Lynch 症候群のサーベイランスにおける大腸内視鏡および上部消化管内視鏡による病変の発見頻度と病理学的所見に関する検討. *家族性腫瘍*

2010; 10: 32–38

252) Joost P, Therkildsen C, Dominguez-Valentin M, et al.: Urinary Tract Cancer in Lynch Syndrome; Increased Risk in Carriers of MSH2 Mutations. *Urology* 2015; 86: 1212-1217

253) Ryan NAJ, Morris J, Green K, et al.: Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1702-1706

254) Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al.: Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. 2017; 66: 464-472

255) Moller P, Seppala TT, Bernstein I, et al.: Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018; 67: 1306-1316

256) ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 1042-1054

257) Auranen A, Joutsiniemi T: A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 437-444

258) Chen LM, Yang KY, Little SE, et al.: Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 18-25

259) Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al.: Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4793-4797

260) Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, et al.: Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120: 821-824

261) Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al.: Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 74-80

262) Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al.: The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1708-1712

263) Yang KY, Caughey AB, Little SE, et al.: A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer* 2011; 10: 535-543

264) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al.: Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 261-269

265) Stuckless S, Green J, Dawson L, et al.: Impact of gynecological screening in Lynch

- syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* 2013; 83: 359-364
- 266) Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al.: Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5783-5788
- 267) Sharaf RN, Myer P, Stave CD, et al.: Uptake of genetic testing by relatives of lynch syndrome probands: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1093-1100
- 268) Hampel H: Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2016; 15: 423-427
- 269) 日本医学会: 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. *日医雑誌* 2011; 140: 355-361
- 270) Anele CC, Adegbola SO, Askari A, et al.: Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2017; 19: 528-536
- 271) Malik SS, Lythgoe MP, McPhail M, et al.: Metachronous colorectal cancer following segmental or extended colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* 2018; 17: 557-564
- 272) Nagasaki T, Arai M, Chino A, et al.: Feasibility of Segmental Colectomy Followed by Endoscopic Surveillance as a Treatment Strategy for Colorectal Cancer Patients with Lynch Syndrome. *Dig Surg* 2018; 35: 448-456
- 273) Win AK, Parry S, Parry B, et al.: Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1829-1836
- 274) Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al.: DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863-875
- 275) Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al.: Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1890-1896
- 276) Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, et al.: Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2015; 15: 156
- 277) Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al.: Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4176-4187
- 278) Tran B, Kopetz S, Tie J, et al.: Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*

2011; 117: 4623-4632

279) Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al.: Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5322-5330

280) Fallik D, Borrini F, Boige V, et al.: Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 5738-5744

281) Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al.: Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1217-1227

282) Le DT, Uram JN, Wang H, et al.: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520

283) Romiti A, Rulli E, Pilozzi E, et al.: Exploring the Prognostic Role of Microsatellite Instability in Patients With Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16: e55-e59

284) Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al.: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-1191

285) Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 773-779

286) Botma A, Nagengast FM, Braem MG, et al.: Body mass index increases risk of colorectal adenomas in men with Lynch syndrome: the GEOLynch cohort study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4346-4353

287) Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al.: Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3591-3597

288) Tanakaya K, Furukawa Y, Nakamura Y, et al.: Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 307-310

289) van Duijnhoven FJ, Botma A, Winkels R, et al.: Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? *Fam Cancer* 2013; 12: 285-293

290) Winkels RM, Botma A, Van Duijnhoven FJ, et al.: Smoking increases the risk for colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2012; 142: 241-247

- 291) Chau R, Dashti SG, Ait Ouakrim D, et al.: Multivitamin, calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Epidemiol* 2016; 45: 940-953
- 292) Diergaarde B, Braam H, Vasen HF, et al.: Environmental factors and colorectal tumor risk in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 736-742
- 293) Kamiza AB, Hsieh LL, Tang R, et al.: Risk Factors Associated with Colorectal Cancer in a Subset of Patients with Mutations in MLH1 and MSH2 in Taiwan Fulfilling the Amsterdam II Criteria for Lynch Syndrome. *PLoS One* 2015; 10: e0130018
- 294) Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, et al.: Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 366-375
- 295) Miguchi M, Hinoi T, Tanakaya K, et al.: Alcohol consumption and early-onset risk of colorectal cancer in Japanese patients with Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Surg Today* 2018; 48: 810-814
- 296) Dashti SG, Win AK: Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. 2018; 143: 2250-2260
- 297) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al.: Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-2087
- 298) Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al.: Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392: 387-399
- 299) Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al.: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834
- 300) Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM: Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995; 345: 1183-1184
- 301) Engel C, Rahner N, Schulmann K, et al.: Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 174-182
- 302) Engel C, Vasen HF, Seppala T, et al.: No Difference in Colorectal Cancer Incidence or Stage at Detection by Colonoscopy Among 3 Countries With Different Lynch Syndrome Surveillance Policies. *Gastroenterology* 2018; 155: 1400-1409.e1402
- 303) Seppala TT, Ahadova A, Dominguez-Valentin M, et al.: Lack of association between

screening interval and cancer stage in Lynch syndrome may be accounted for by over-diagnosis; a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019; 17: 8

304) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al.: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-1456

305) Jass JR, Stewart SM: Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33: 783-786

306) Jass JR, Cottier DS, Pokos V, et al.: Mixed epithelial polyps in association with hereditary non-polyposis colorectal cancer providing an alternative pathway of cancer histogenesis. *Pathology* 1997; 29: 28-33

307) Ahadova A, Gallon R, Gebert J, et al.: Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. 2018; 143: 139-150