

遺伝性大腸癌診療ガイドライン（案）

総論（p.2－p.7）

各論

I. 家族性大腸腺腫症（p.8－p.28）

II. リンチ症候群（p.29－p.48）

文献（p.49－p.61）

付録（p.62－p.66）

総論

1. 目的

本邦において大腸癌は増加の一途をたどっており、もっとも身近な癌のひとつとして社会的関心も高い。大部分の大腸癌は非遺伝性で環境因子への暴露が主な成因とされ、大腸粘膜に遺伝子変異が蓄積し、加齢とともに罹患率が高まる（散発性大腸癌）。一方、大腸癌の中には遺伝するものがあり、遺伝性大腸癌と総称する。遺伝性大腸癌は、若年発症の傾向があり、大腸癌の多発および他臓器の重複癌を高率に合併する特徴を有するが、日常診療での認知度が低く、散発性大腸癌と区別なく取り扱われることも多い。遺伝性大腸癌のなかでは頻度が高く、常染色体優性遺伝形式で大腸癌を発症するのはリンチ症候群（遺伝性非ポリポーシス大腸癌: hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC）と家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis: FAP)である。大腸粘膜に通常100個以上の腺腫を発症するFAPは診断される機会が多い一方、臨床的特徴に乏しいリンチ症候群は日常診療でその多くが見逃されている可能性が高いと考えられる。

このような状況の中で、「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」（以下、本ガイドライン）は、遺伝性大腸癌の関連疾患を含む大腸癌の診療に従事する医師（一般医および専門医）および医療関係者を対象として、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の理解を深めること
- (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及び家族（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

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診療を実践する際のツールをして利用することができる。具体的には、個々の症例の診断およびサーベイランスのための参考になることのほかに、患者及び家族に対するインフォームド・コンセントの場でも利用できる。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. 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において、「HNPCCの登録と遺伝子解析（第2次研究）」プロジェクトとして、2002年より5年間HNPCCの全国登録と遺伝子診断を行った。2007年、このプロジェクトが発展的に解消し、既に存在していたポリポーシス委員会と統合し、新たに「家族性大腸癌委員会」として発足した。この委員会のプロジェクトとして遺伝性大腸癌の診療ガイドライン作成作業が開始された。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が、遺伝

性大腸癌は症例数が少なく、高いエビデンスレベルの研究を構築することが困難であるという特殊性を有している。十分なエビデンスが存在しない領域については、文献で得られた情報を尊重するとともに、わが国の医療保険制度や臨床現場の実情にも配慮した大腸癌研究会のコンセンサスに基づいて作成された。また、遺伝性大腸癌に関係する学会として日本家族性腫瘍学会も全面的に作成に協力した。

2) 作成の原則

本ガイドラインは、遺伝性大腸癌の診断とサーベイランスを含めた治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) エビデンスの抽出と評価

EBMの概念に則した作成法を採用したことは前提にある。しかし、まれな遺伝性疾患であり、前向きランダム化比較試験を組みにくいという特殊性、および海外の臨床データに比べ、日本独自の臨床データが極めて少数であるという事実を重視し、エビデンスレベルの表示は省略した。

4) 記載方法

遺伝性大腸癌のなかでは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て、①疾患概念、②診断、③治療、④術後サーベイランス、⑤家族への対応などの各項目を教科書的記述法で簡潔に記載し、その記述内容のなかから **clinical question (CQ)** として取り上げるべき課題を遺伝性大腸癌ガイドライン作成委員会において選択して討議した。

5) 推奨の記載方法

CQ に対する推薦文には、エビデンス分類と作成委員のコンセンサスに基づいて作成した推奨カテゴリー分類を、大腸癌治療ガイドラインに倣って付した。推奨カテゴリーの決定にあたっては、科学的根拠が明確で、最良の診断・治療法であること、安全で侵襲が少ない診断・治療法であること、本邦における診療現場の実情に即した診断・治療法であることを踏まえて、推奨文の元となるエビデンスの妥当性の評価に加えて、推奨文自体の妥当性、臨床的適応性を総合的に検討した。

本ガイドライン作成委員全員の意見が一致しているものをカテゴリーA またはB、3人以上の不一致があるものをカテゴリーD、エビデンスのレベルにかかわらず、作成委員の意見がほぼ一致しているが、完全には一致していないものをカテゴリーC に分類した。なお、本ガイドラインには、推奨カテゴリーD に分類されたものは収載していない。

推奨カテゴリー分類

- ・カテゴリーA：高いレベルのエビデンスに基づき、本ガイドライン作成委員の意見が一致している。
- ・カテゴリーB：低いレベルのエビデンスに基づき、本ガイドライン作成委員の意見が一致している。
- ・カテゴリーC：エビデンスのレベルにかかわらず、本ガイドライン作成委員の意見が完全

には一致していない。

- ・ カテゴリーD：ガイドライン作成委員の意見が相違している。

4. 文献検索法

PubMed と医学中央雑誌インターネット版を検索データベースとし、検索データベースの検索可能な始点から2011年3月を終点として、英語および日本語の文献を検索した。家族性大腸腺腫症に関しては、家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis）、リンチ症候群についてはリンチ症候群（Lynch syndrome）あるいは遺伝性非ポリポーシス大腸癌（hereditary non-polyposis colorectal cancer）、マイクロサテライト不安定性（microsatellite instability）、ミスマッチ修復（mismatch repair）を大項目として網羅的に文献検索し、必要に応じて用手検索を追加した。抽出された23742件（家族性大腸腺腫症:日本語885件、英語7417件；リンチ症候群：日本語930件、英語14510件）の抄録付き文献リストから選択した文献の全文を批判的に吟味した。

5. 改訂

本ガイドラインは、大腸癌研究会のガイドライン委員会および家族性大腸癌委員会を中心組織として、日本家族性腫瘍学会の協力を得て原則的に4年を目途に改訂を行う。

6. 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、大腸癌研究会等のホームページでも公開する。

7. 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る。

8. 利益相反

本ガイドラインの内容は、特定の営利・非営利団体や医薬品、医療用製品などとの利害関係はなく、大腸癌研究会幹事会は自己申告された遺伝性大腸癌診療ガイドラインおよび大腸癌治療ガイドライン作成委員の利益相反の状況を確認した。

9. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン作成委員会

委員長

岩間 毅 夫 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

岩間 毅 夫 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科 [外科]

リンチ症候群責任者

富田尚裕 兵庫医科大学病院下部消化管外科 [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]

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]
新井正美 癌研有明病院遺伝子診療センター [遺伝子診断・遺伝カウンセリング]
五十嵐正広 癌研有明病院内視鏡診療部 [内視鏡]
石岡千加史 東北大学加齢医学研究所臨床腫瘍学分野 [内科]
石川 秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室 [内視鏡・予防医学]
小泉 浩一 がん・感染症センター都立駒込病院消化器内科 [内視鏡]
執印 太郎 高知大学医学部附属病院泌尿器科 [泌尿器科]
菅野 康吉 栃木県立がんセンター研究所がん遺伝子研究室／がん予防研究室 [遺伝子診断・遺伝カウンセリング]
武田 祐子 慶応義塾大学看護医療学部 [看護・遺伝カウンセリング]
田中屋宏爾 国立病院機構岩国医療センター外科 [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 お茶の水女子大学人間文化研究科 [遺伝カウンセリング]
阪 埜 浩 司 慶應義塾大学病院婦人科 [婦人科]
藤田 伸 国立がんセンター中央病院大腸外科 [外科]
藤盛 孝博 獨協医科大学病理学（人体分子） [病理]
古川 洋一 東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野 [遺伝子診断]
松原 長秀 兵庫医科大学病院下部消化管外科 [外科]
松本 主之 九州大学大学院医学研究院病態内科学 [内科]
山口 達郎 がん・感染症センター都立駒込病院外科 [外科]
吉田 輝彦 国立がん研究センター研究所遺伝医学研究分野 [遺伝子診断]
渡邊 聡明 帝京大学医学部附属病院外科 [外科]

大腸癌治療ガイドライン作成委員会

委員長

渡邊 聡明 帝京大学医学部附属病院外科 [外科]

副委員長

板橋 道朗 東京女子医科大学第二外科 [外科]

島田 安博 国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科消化管内科 [内科]

化学療法領域責任者

島田 安博 国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科消化管内科 [内科]

内視鏡領域責任者

田中 信治 広島大学大学院医歯薬総合総合研究科内視鏡医学／病院内視鏡診療科 [内視鏡]

外科領域責任者

板橋 道朗 東京女子医科大学第二外科 [外科]

放射線領域責任者

伊藤 芳樹 国立がん研究センター中央病院放射線治療部 [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 [病理]

委員

石黒めぐみ 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科学 [外科]
五十嵐正広 癌研有明病院内視鏡診療部 [内視鏡]
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]
上野 秀樹 防衛医科大学校外科学講座 [外科]
大倉 康男 杏林大学医学部病理学 [病理]
小口 正彦 癌研有明病院放射線治療科 [放射線]
落合 淳志 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部 [病理]
金光 幸秀 愛知県がんセンター中央病院消化器外科 [外科]
國土 典宏 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]
齋藤 豊 国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科消化管内視鏡科 [内視鏡]
坂井 義治 京都大学医学部附属病院消化管外科学講座 [外科]
濱口 哲弥 国立がん研究センター中央病院消化管腫瘍科消化管内科 [内科]
兵頭一之介 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科 [内科]
室 圭 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 [内科]
吉野 孝之 国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科 [内科]

アドバイザー

牛尾 恭輔 国立病院機構九州がんセンター [放射線]
宇都宮 讓二 兵庫医科大学 [外科]
大木 進司 福島県立医科大学器官制御外科学講座 [外科]
加藤 知行 総合上飯田第一病院外科 [外科]
固武 健二郎 栃木県立がんセンター研究所／大腸外科，前大腸癌治療ガイドライン作成委

員会委員長 [外科]

小西文雄 自治医科大学さいたま医療センター外科 [外科]

小山靖夫 栃木県立がんセンター一般外科，消化器外科 [外科]

白水和雄 久留米大学医学部外科学講座 [外科]

長谷川博俊 慶応義塾大学医学部一般・消化器外科 [外科]

樋口哲郎 東京医科歯科大学腫瘍外科 [外科]

武藤徹一郎 癌研有明病院 [外科]

ガイドライン評価委員会

委員長

杉原健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科・教授，大腸癌研究会会長，前大腸癌治療ガイドライン作成委員会委員長 [外科]

委員（五十音順）

濃沼信夫 東北大学大学院医療管理学分野・教授 [医療管理学]

坂田優 三沢市立三沢病院・院長 [内科]

高橋慶一 がん・感染症センター都立駒込病院外科・部長 [外科]

瀧内比呂也 大阪医科大学第二内科・教授／化学療法センター長 [内科]

鶴田修 久留米大学病院消化器病センター内視鏡診療部門・教授 [内視鏡]

西村元一 金沢赤十字病院第一外科・部長／副院長 [外科]

森田隆幸 青森県立中央病院外科・部長／がん診療センター長 [外科]

山口俊晴 癌研有明病院・副院長，胃癌治療ガイドライン検討委員会委員長 [外科]

協力学会

日本家族性腫瘍家学会（理事長 樋野興夫）

各論

I. 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変異を原因とし、大腸の多発性腺腫を主徴とする常染色体優性遺伝性の症候群である。
- ・放置するとほぼ 100% の症例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様々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¹⁾。
- FAP の死因²⁾の第 1 位は大腸癌であるが、その頻度は FAP の早期診断がなされるにつれて減少傾向にある (表 1)。
- 主な大腸外随伴病変 (表 2) のうち、十二指腸癌、デスマイド腫瘍は大腸癌以外の FAP の主要な死因である。

表 1 FAP 患者の死因とその割合

	～1980	1981～1990	1990～2003
死因	n = 268	n = 166	n = 71
大腸癌	80.20%	77.70%	60.60%
デスマイド腫瘍	3	4.8	9.9
胃癌	3	2.4	2.8
十二指腸／乳頭部癌	1.8	2.4	5.6
膵癌	0	0	1.4
小腸癌	1.2	1.2	1.4
心筋梗塞／心不全	1.8	2.4	2.8
脳卒中	1.4	1.2	2.8
肺癌	0.9	2.4	5.6
肝癌	0.7	0.6	0
子宮癌	0.5	0.6	1.4
胃潰瘍	0.2	0	0
食道癌	0.2	0	1.4
胆嚢癌	0.2	0.6	0
肉腫	0.2	0	0
卵巣癌	0.2	0	0
甲状腺癌	0	0	1.4
事故	2.1	2.4	0
他疾患	1.6	1.2	2.8
不明	0.2	0	0
自殺	0.2	0	0
全例 %	100	100	100
死亡時年齢 (平均±標準偏差)	41.9±11.9	44.0±13.9	46.0±15.6

文献[2]を改変

[原因遺伝子]

- 第5番染色体上のAPC遺伝子

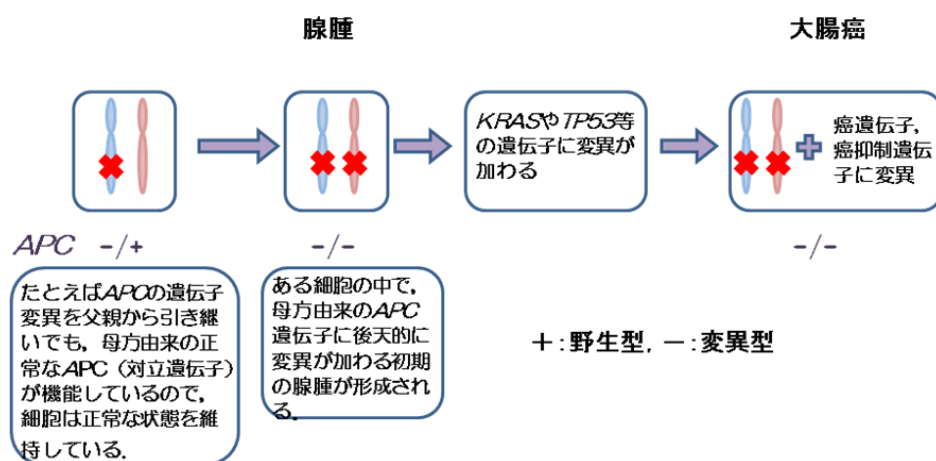
[遺伝形式]

- 常染色体優性遺伝

[癌化の分子メカニズム] (図1)

- APC遺伝子のふたつのアレル(allele)のうち一方の生殖細胞系列変異に加え、もう一方のアレルのAPC遺伝子にtwo-hit目の障害(体細胞変異)を受けると腺腫発生に至ると考えられている(サイドメモ)。
- 腺腫から大腸癌が発生するには、さらに発癌に関連する遺伝子の変異を受けると考えられている(multi-hit theoryまたはmultistage model)³⁾。

図1 FAPにおける癌化のメカニズム



[頻度]

- 全人口における頻度は、欧米では 1:10,000 から 1:20,000 前後、わが国では 1:17,400 と推測されている⁴⁾。

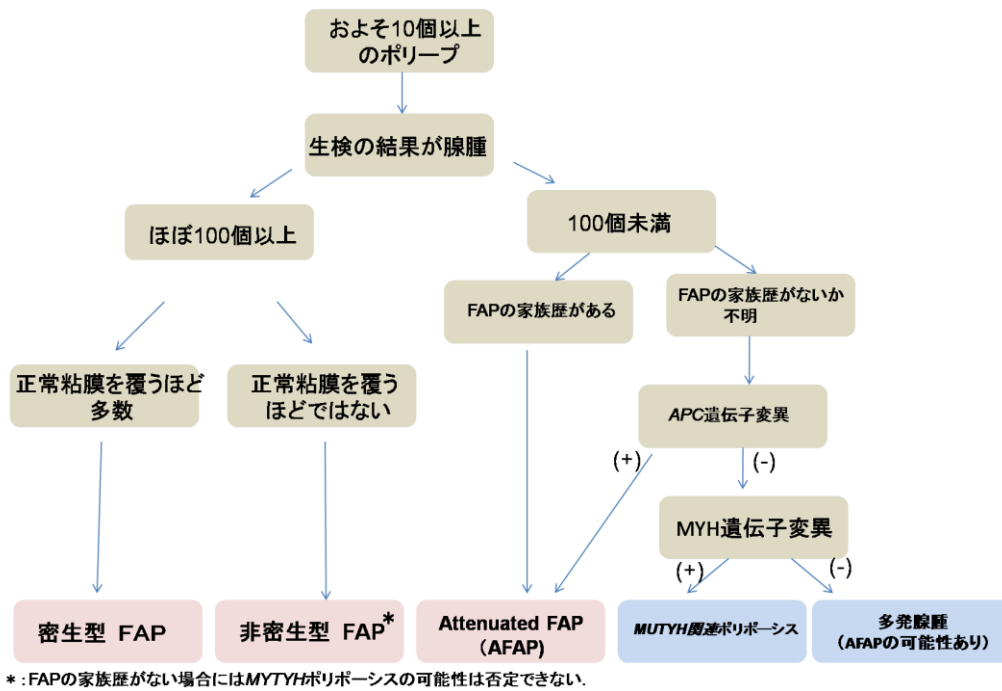
サイドメモ

生殖細胞系列変異と体細胞変異：精子あるいは卵子を經由して受け継がれる変異を生殖細胞系列変異という。受精卵の時点で変異が存在するため、全身の全ての細胞がその変異を持つ。それに対して、身体を構成する生殖細胞以外の細胞において遺伝子に変異が起こることを体細胞変異という。したがって変異を持つ細胞は身体組織の一部に限られる。まれに体細胞変異が発生の過程で起こった場合は、身体の中に変異を持つ細胞や組織がモザイク状に分布する(体細胞モザイク)。

FAPにおけるAPC遺伝子変異のパターン：FAPにおけるAPC遺伝子変異のパターンとして、DNAの1塩基の変異から幾つかの塩基の欠失(deletion)、挿入(insertion)、その他種々の異常がある。ほとんどの変異の場合、短い不完全なAPC蛋白(truncated protein)が作られる。

2. 診断

図2 FAP診断のフローチャート



1) 診断の流れ (図2)

・ FAP の診断は臨床的または遺伝子診断により行われる⁵⁾。

【臨床的診断】以下の(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) 100 個に達しない多発性腺腫が存在するが FAP の家族歴を有する (大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

【遺伝子診断】

APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合は FAP と診断する。

- 大腸にほぼ 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性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。
- 臨床的に FAP と診断されても、その 20~30%程度には APC 遺伝子変異が発見されない場合がある⁶⁾。 **CQ1**
- 患者が自身の診療や血縁者の診断のために遺伝子検査を希望する場合、あるいは attenuated FAP (AFAP) と *MUTYH* 関連ポリポーシスとの鑑別が必要な場合には、APC 遺伝子検査を検査会社に外注することが可能である (保険収載されていない)。 **CQ1**

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．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変異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):肉眼的観察において腺腫が正常粘膜を覆うほど発生する（サイドメモ）（図 3）．
 - 非密生型 FAP(classical/typical FAP):腺腫が正常粘膜を覆わず，腺腫数がほぼ 100 個以上（図 4）．
 - AFAP(attenuated FAP)^{注 1)}：腺腫数が，通常ほぼ 10 個以上 100 個未満． **CQ2**
- 注 1： attenuated FAP：軽症型 FAP，希薄型 FAP，散発型 FAP など定訳はない．
- 密生型 FAP では APC 遺伝子の exon 15 の codon 1250～1464 (特に codon 1309)^{7),8)}． AFAP では，5'末端から exon 5 まで，exon 9，あるいは exon 15 の 3'末端に近い部分⁹⁾に生殖細胞系列変異が認められることが多い．
 - 密生型を示す codon 1309 の変異はその他の部位の生殖細胞系列変異と比べ，腺腫の発生が早く，癌化の年齢も早いことが報告されている¹⁰⁾．

図 3 密生型 FAP（矢印は直腸癌）

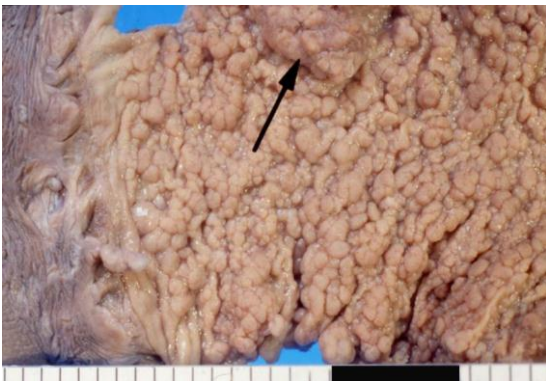


図 4 非密生型 FAP



サイドメモ

密生型と非密生型の境界：わが国における研究ではおよそ肉眼的に腺腫数が 5,000 個で区切られ，家系ごとに分かれる傾向がある¹¹⁾．欧米の腺腫密度の分類では，密生型 FAP は>2,000 個，非密生型は 100~2,000 個，でこれらを典型的 FAP とし，腺腫数の少ない AFAP(attenuated FAP)は 10~99 個としている¹²⁾．

3) 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 2 FAP に随伴する主な大腸外病変

胃底腺ポリポーシス*	甲状腺癌
胃腺腫*	先天性網膜色素上皮肥大
十二指腸ポリポーシス*	肝芽腫：幼小児発症
十二指腸乳頭部腺腫*	副腎腫瘍*
空・回腸腺腫*	脳腫瘍：とくに若年発症
デスモイド腫瘍：腸管狭窄，穿孔膿瘍，尿管狭窄，ときに自然消退	
頭蓋骨腫，顎潜在骨腫，過剰歯，埋没歯	*：悪性化の可能性あり
類上皮腫	

- 胃底腺ポリポーシス，十二指腸ポリポーシス（多発腺腫）（図 5），デスモイド腫瘍（図 6），皮下の軟部腫瘍・骨腫，歯牙異常（図 7）などの腫瘍性病変は，FAP の補助診断として参考になる。
- 非腫瘍性の網膜色素上皮肥大（図 8）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。 **CQ3**
- 腫瘍性病変として，デスモイド腫瘍のほかに，甲状腺癌，副腎腫瘍，肝芽腫，脳腫瘍などが発生する。

図 5 十二指腸乳頭部腺腫および十二指腸腺腫（早期癌合併）



図 6 腹壁および腹腔内デスモイド腫瘍



図7 歯牙異常（埋没歯）

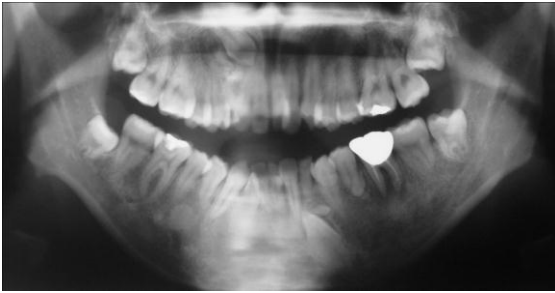
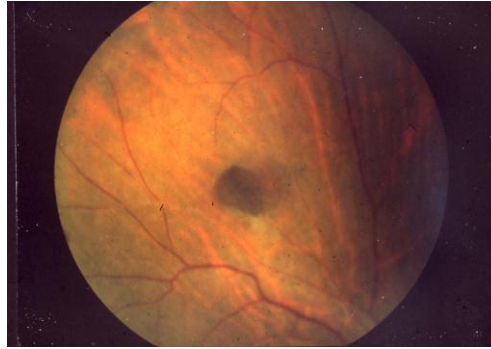


図8 先天性網膜色素上皮肥大



サイドメモ

Gardner 症候群：皮下の軟部腫瘍，骨腫，歯牙異常，デスモイド腫瘍などを伴う大腸腺腫症は Gardner 症候群と呼ばれ，FAP とは別に扱われた時期もあったが，APC 遺伝子が発見されてから FAP と同一疾患であることが明らかになり，この病名が使われない傾向にある。

Turcot 症候群 (type 2)：APC 遺伝子変異を有する大腸腺腫症に脳腫瘍（おもに小脳の髄芽腫）を認めるもので，Turcot 症候群の type 2 に分類される．一方，リンチ症候群の亜型で大腸癌に脳腫瘍（おもに神経膠芽腫）を生じるものは Turcot 症候群の type 1 と呼称される（リンチ症候群参照）。

4) 鑑別を要する疾患・病態

体細胞 APC モザイク：

個体発生後間もなくある一つの細胞の APC 遺伝子に変異が生じると，身体に APC 遺伝子の変異を有する細胞とない細胞のモザイク状態が起こりえる．大腸の粘膜細胞に分化する細胞にこの異常が起きれば，FAP と同様の腺腫が発生する．APC 遺伝子変異が明らかになった FAP 患者の 1.6～4% に体細胞 APC モザイクが認められ，詳細に調査しても家族歴のない孤発性の FAP 患者では，11～20% がモザイクであったと報告されている^{13), 14)}．臨床的に FAP として対応する．

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

DNA 除去修復遺伝子の一つである MUTYH 遺伝子異常を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患¹⁵⁾で，大腸腺腫の数はほとんどが 100 個に満たないが，100～1,000 個の場合もある¹⁶⁾．大腸癌の浸透率（遺伝子変異を有する症例中で大腸癌を発症する人の割合）は 60 歳まででほぼ 100% である¹⁷⁾．FAP と同様の随伴病変も報告されている．本疾患はきわめてまれであり，不明な点も多い．治療は AFAP に準じて行なわれる．

3. 治療

1) 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。主な術式として

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

がある（図9、表3）。大腸全摘・回腸囊肛門吻合術と大腸全摘・回腸囊肛門管吻合術は一括して扱われることが多い。

・ 現在では大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術が標準術式と考えられ、施行される割合も多い^{18), 19)}。 **CQ4**

・ 一般的に20歳代で手術を受けることが推奨される。 **CQ5**

図9 FAP に対する術式

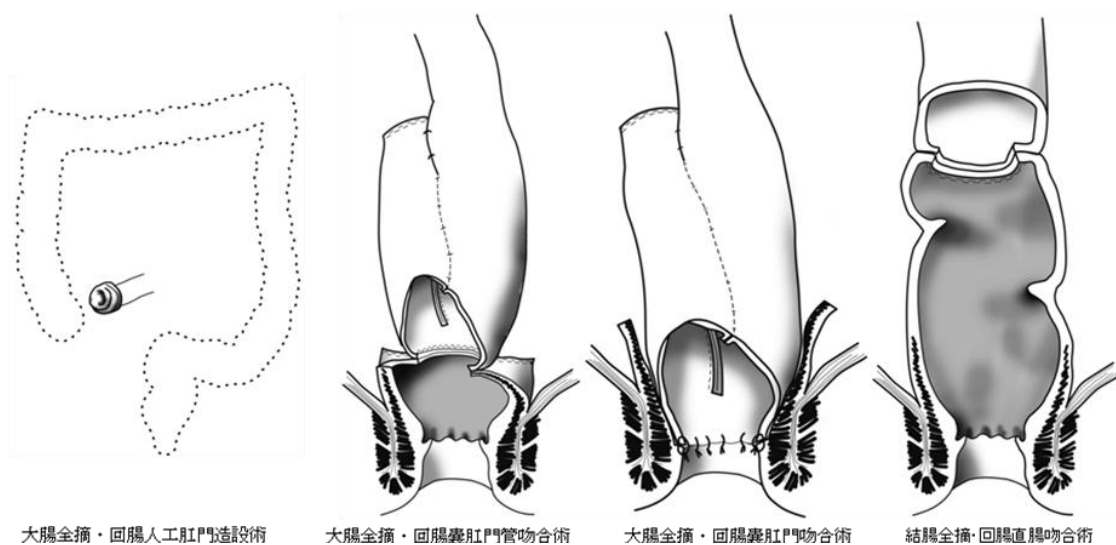


表3 FAP に対する術式の特徴

術式	大腸全摘・回腸人工肛門造設術	結腸全摘・回腸直腸吻合術	大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術
利点	大腸癌は完全予防。合併症は少ない。	排便機能の実用は保たれる。手術は容易。合併症は少ない。	大腸癌はほぼ予防される。自然肛門機能の温存。
欠点	ストーマによる、身体イメージの低下、便処理の不便性。	直腸癌発生の可能性(腺腫の発生状況、遺伝子変異部位、温存直腸の長さ等により異なる)。	手術は複雑で他の術式より手術合併症が多い。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。回腸嚢内への腺腫および癌発生の可能性。回腸嚢炎の可能性。

- 予防的大腸切除時に腸間膜内にデスモイド腫瘍を認める場合には、デスモイド腫瘍の再発・増大や技術的な問題から大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術は推奨されない。
- 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。 **CQ6**
- 薬物治療として非ステロイド系抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）が試みられたが、有用性は明らかでない。 **CQ7**

2) 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や結腸全摘も選択選肢となるが、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それと同様に行う。

3) 大腸切除前に行う大腸外随伴病変に対する検査

・進行大腸癌合併例を含め、予防的大腸切除時には大腸外随伴病変の有無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ない。

・大腸切除前には、胃・十二指腸病変やデスモイド腫瘍の有無をチェックしておくことが推奨される。

・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。

- 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。
- デスモ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。
- 副腎腫瘍は頻度が低く、肝芽腫は 2～3 歳まで、脳腫瘍は若年成人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。

4. 術後のサーベイランス

1) 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、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。

- 結腸全摘・回腸直腸吻合術後には、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。 **CQ8**
- 大腸全摘・回腸（囊）肛門管吻合後には、直腸粘膜が2～3 cm 残存する。また、直腸粘膜を切除し、回腸囊・肛門吻合を行った後にもわずかに直腸粘膜が残存する。癌化の母地になり得るので、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。
- 大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合後の回腸囊内の腺腫発生頻度は53～75%と報告されている²⁰⁾⁻²²⁾。また、癌が発生することも報告されているため^{23), 24)}、長期間のサーベイランスが必要である。
- 大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合後の回腸囊炎は7～14%の症例に発生し、発熱、下痢、貧血を伴うことがある。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。

2) 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 4 FAP に対する大腸切除後の残存直腸と主な大腸外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
残存大腸腺腫	残存直腸の長さにかかわらず年1回の大腸内視鏡検査と腺腫の摘除あるいは焼灼。
十二指腸腺腫・癌(乳頭部含む)	大腸切除時あるいは25～30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。以後、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年ごと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。追加的スクリーニング事項は推奨されていない。
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いない。

文献[25]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4のような方法が提唱されている²⁵⁾。

[消化管]

- 胃底腺ポリープ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。 **CQ9**
- 十二指腸（乳頭部を含む）における癌発生頻度が高く、定期的な側視鏡による観察と腺腫に対する治療が必要である。 **CQ10, CQ11.**
- 空腸・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。 **CQ12**

[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^{20),26)}。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。 **CQ13**

[その他]

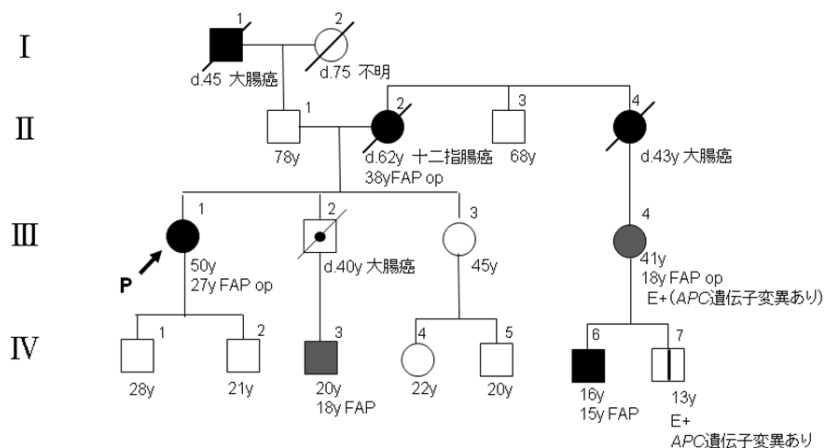
- 悪性腫瘍としては甲状腺癌（特に女性）に注意する。年1回の触診と超音波検査を行う。 **CQ14**

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。 **CQ15**
- ・第1度近親者（親、子、同胞）には疾患について十分な説明を行い、理解を得た上で大腸を中心とした消化管検査を行う。

- 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^{27),28)}を用いて正確に記載・記録しておくことが望ましい（図10）。
- 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（図2）に従う。
- 大腸内視鏡検査で腺腫がなければ、およそ3年ごとに大腸検査を行う。
- 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。
- 遺伝子検査を行う場合には、検査前に医師および、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。 **CQ15**
- 家系の中でAPC遺伝子の生殖細胞系列変異が判明していれば、血液による遺伝子検査で診断が確定する。

図 10 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遺伝子検査)
- □ : 発症前変異遺伝子保持者
- ● : 理論的変異遺伝子保持者

CQ1：FAPの診断・治療においてAPC遺伝子検査が必要な場合は？

推奨カテゴリー：B

以下の場合、APC遺伝子検査が必要である。(1) 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にする、(2) APC遺伝子変異が判明している家系において、患者の血縁者が検査を希望する、(3) AFAPの診断やMUTYH関連ポリポーシスの鑑別診断

1. 臨床的にFAPと診断されている患者に対する遺伝子検査

FAPの診断は家族歴がない場合(新生発端者)でも臨床的に診断可能な場合が多い。しかしながら、APC遺伝子の変異の部位(遺伝子型)と大腸腺腫数やその他の形質(随伴病変などの表現型)との関連が認められており、治療法の選択やサーベイランスの参考となる場合がある²⁹⁾。

2. APC遺伝子変異が判明している家系の患者の血縁者に対する遺伝子検査

APC遺伝子変異が判明している患者の血縁者(たとえば患者の子供)を対象に、FAPの診断が可能になる。特に、子供にとっては、身体に負担のかかる内視鏡検査より簡便な採血による診断が好まれるケースも多い。

3. AFAPの診断あるいはMUTYH関連ポリポーシスとの鑑別

AFAPではポリープ数が100未満(平均30個)、常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴、随伴病変などから臨床診断は可能なことが多いが、APC遺伝子変異の同定は確定診断となる。患者のみ、あるいは同胞のみに100個未満の大腸腺腫が認められる場合には、MUTYHポリポーシスの可能性があり、APC遺伝子検査の後または同時にMUTYH遺伝子検査を行うと両者の鑑別に有用である。MUTYH関連ポリポーシスは常染色体劣性遺伝形式であり、血縁者のリスク評価やサーベイランス等を考えると、いずれの遺伝子変異によるものかを明らかにすることは重要である。

臨床的にFAPと診断されてもAPC遺伝子変異が発見されない場合がある。通常の検査方法でAPC遺伝子変異が見つかるのは古典的(典型的)FAPでは約70%、AFAPでは約10%であること³⁰⁾に注意が必要である。APC遺伝子変異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部分にAPC遺伝子変異がある、2) 未知のFAPの原因遺伝子、3) 体細胞モザイク、4) MUTYHポリポーシス等が考えられる。

遺伝子検査を行う場合は、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」³¹⁾や遺伝関連学会のガイドライン等を遵守することが原則である。これらの遺伝子検査は保険収載されていないが、検査会社に外注して実施することができる。検査には10 mL前後の全血が必要である。

CQ2 : Attenuated FAP(AFAP)の診断・治療において注意すべき点は？

推奨カテゴリー：C

AFAPの診断においては、家族歴および随伴病変に注意する。 *MUTYH* 関連ポリポーシスとの鑑別を要する。治療法については結腸全摘・回腸直腸吻合術が推奨されている。

大腸の腺腫数（100個未満）だけから直ちにAFAPと診断することは困難だが、FAPの家族歴、FAPないしAFAPに随伴する可能性のある胃底腺ポリポーシス、十二指腸腺腫、外（潜在）骨腫、デスモイド腫瘍あるいは先天性網膜色素上皮肥大などが補助診断として参考になる^{32),33)}。

上記のような特徴が明らかでない場合は、*MUTYH*関連ポリポーシスと鑑別することは困難で、診断確定には遺伝子検査が必要である。

AFAPに認められる*APC*遺伝子変異は、最初のexon 5まで、exon 9、およびexon 15の最後に近い部分の3カ所に主に認められる⁹⁾が、遺伝子変異が同定されない場合もある。AFAPは典型的FAPに比べて大腸癌発生平均年齢が高い。Burtら³⁴⁾が調査した2家系120症例では、AFAPの診断時平均年齢は41歳であり、大腸腺腫数はさまざまに平均25 (0~470)個であった。大腸癌発生年齢は平均58 (21~81)歳で75%は右側結腸に存在した。80歳までの累積大腸癌発生率は69%と、典型的FAP（ほぼ100%）に比べ低かった。したがってAFAPでは内視鏡治療による経過観察も選択肢のひとつとなり得る³⁴⁾、一般的には結腸全摘・回腸直腸吻合術が推奨されている⁹⁾。

CQ3 : FAP患者の先天性網膜色素上皮肥大の臨床的意義は？

推奨カテゴリー：B

網膜色素上皮肥大はFAP患者の77-90%に認められ、生下時より認めるため、FAPの補助診断に有用である。

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、生下時から出現し、臨床症状はなく治療の必要もない。視力に影響はなく、悪性化もしない。

FAP患者の77~90%に認め、通常多発性、両側性(78~87%)であるが、一般集団では単発、片側性である。家系により発生状況が異なる傾向があり³⁵⁾、また大腸腺腫より早く出現するため、FAP患者の補助診断に有用である³⁶⁾⁻³⁸⁾。AFAPでも網膜色素上皮肥大を認める³⁹⁾。

CQ4 : FAP に対する術式を選択する際のポイントは？

推奨カテゴリー : B

大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術が標準的術式である。直腸に腺腫が少ない症例には結腸全摘・回腸直腸吻合術，下部直腸癌合併例や肛門機能が不良な症例では大腸全摘・回腸人工肛門造設術も選択肢となる。

大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術が標準的術式である⁴⁰。回腸囊は一般的にJ型⁴¹が用いられることが多い。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。腹腔鏡手術の普及に伴い，手術手技が簡便で吻合部に緊張がかかりにくい回腸囊肛門管吻合術が選択されることが多くなっている⁴²⁻⁴⁴。

大腸全摘・回腸囊肛門（管）術を選択するか，結腸全摘・回腸直腸吻合術（直腸温存）を選択するかについての一つの目安は直腸の腺腫密度である。腺腫が直腸に20個以下，かつ大腸に1,000個以下の場合，直腸温存術が推奨されている^{19), 45), 46)}。大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術と結腸全摘・回腸直腸吻合術を比較したメタアナリシス⁴⁷⁾では，排便回数，夜間排便，パッドの使用については結腸全摘・回腸直腸吻合術の方がすぐれていたが，便意頻回（fecal urgency）については大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術のほうがすぐれていた。術後合併症（30日以内）は大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術の方が有意に高かった（23.4% vs. 11.6%）。術後性機能，食事制限，長期合併症，デスモイド発生率については，大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術と結腸全摘・回腸直腸吻合術の間で差がなかった。大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術後の合併症は手術チームの経験とともに低下することが報告されている⁴⁸⁾。

肛門温存術が普及する以前に行われていた大腸全摘・回腸人工肛門造設術は，現在では下部直腸癌合併症例や，肛門機能が不良な症例に限定して行われる。

CQ5 : FAP に対する癌の予防的大腸切除の推奨される年齢は？

推奨カテゴリー : B

一般に 20 歳代で手術を受けることが多いが，性別，大腸腺腫の密度，癌化の有無，随伴病変のほかに患者の社会的背景などを総合的に考慮したうえで決定する。

予防的大腸切除の年齢については，1) 年齢別累積大腸癌有病率²⁾，2) 腺腫密度¹¹⁾，3) 腺腫の大きさや形態，4) その家系員の死亡年齢，癌発生年齢，およびデスモイド腫瘍発生状況⁴⁹⁾，5) APC 遺伝子変異部位⁵⁰⁾，6) 患者の就学，就職等の環境⁵¹⁾，7) 回腸囊肛門（管）吻合術後の妊孕性⁵²⁾や男性性機能障害⁵³⁾，8) 下痢，腹痛，下血等の消化管症状，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代後期から，多くは20代に手術を受けることが推奨されている^{54), 55)}。わが

国のFAP登録症例の解析によると、累積大腸癌有病率は19歳で1%未満、24歳で4%以下である²⁾。

CQ6：大腸全摘術は女性FAP患者の妊孕性、妊娠、出産に悪影響があるか？

推奨カテゴリー：C

大腸全摘後には妊孕性が低下する可能性があるが、妊娠経過と分娩への悪影響は少ない。

58名のデンマーク人女性FAP患者を対象とした研究⁵⁶⁾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、結腸全摘・回腸直腸吻合術を受けた患者の妊孕性も一般集団と同等であったが、大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術を受けた患者では妊孕率が0.46倍に低下していた⁵²⁾。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ことが報告されている⁵⁷⁾。

大腸全摘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³⁴⁾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、大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術後の妊娠・経膣分娩は安全であることが報告されている^{58),59)}。ただし、大腸全摘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しなくてはならない。

CQ7：FAPの腺腫に有効な薬物療法はあるか？

推奨カテゴリー：C

NSAIDsが大腸腺腫や十二指腸腺腫に対して試みられている。腺腫の個数を減少させたとする報告は多いが、腺腫の新たな発生についての有用性は明らかでない。

FAPの大腸腺腫に対し、NSAIDsのひとつであるsulindacの効果が数多く検討されてきた。Sulindac (150～300 mg /日)の6週間から98ヶ月間の投与は大腸腺腫、ないしは結腸全摘後の直腸腺腫の個数を50%以上減少させたが⁶⁰⁾⁻⁶⁴⁾、150mg/日～300mg/日の2年間の投与は腺腫の新たな発生を抑制しなかった⁶⁵⁾。

選択的Cox-2 (cyclooxygenase-2)抑制薬のひとつであるcelecoxibの高用量(800mg/日)、6カ月投与はFAPの大腸腺腫の個数を28%減少させた⁶⁶⁾。CelecoxibをFAP患者の腺腫の抑制に使用するには長期間の高用量を投与する必要がある。選択的Cox-2抑制薬のひとつであるrofecoxibも結腸全摘後の直腸腺腫の個数を7%程度減少させることが報告されたが⁶⁷⁾、rofecoxibの長期使用は心血管系の副作用が多く^{68),69)}、腺腫の予防ないし治療的投与は推奨さ

れない。

現在のところ、大腸腺腫や十二指腸腺腫の新たな発生を抑制する有用な薬物療法はない。

CQ8：結腸全摘・回腸直腸吻合術後の直腸癌発生のリスクは？

推奨カテゴリー：C

残存直腸の癌化のリスクは高く、長期間のサーベイランスが必要である。

直腸を温存した場合には12.5～27.6%の頻度で残存直腸に癌が発生する^{18), 45), 70)}。ヨーロッパの検討では、直腸温存術後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⁷¹⁾。直腸温存術の場合、温存直腸の長さが腹膜反転部（肛門縁から約7 cm）を境に術後直腸癌の発生に差があるとする報告がある⁷²⁾。

外科技術の進歩とともに回腸囊肛門（管）吻合術の割合が多くなっていること^{18), 19)}、直腸癌の危険因子をより多く持つ症例に回腸囊肛門（管）吻合術が選択されることにより、直腸温存術後の直腸癌の累積発生率も減少している^{73), 74)}。いずれの術式を選択しても長期間のサーベイランスが必要である⁷⁵⁾。

CQ9：FAPの胃病変にはどのように対応するのか？

推奨カテゴリー：C

FAP患者では胃癌のリスクが高く、長期にわたる内視鏡によるサーベイランスが必要である。胃底腺ポリポースिसに対する胃切除術は行わない。

FAP患者の約50%に胃底部から胃体部にかけてポリープが多発する（胃底腺ポリポースिस）。通常は異型を持たない過形成性ポリープであるが、集合した大きなポリープでは異型あるいは癌化が認められるので内視鏡的切除の適応となる^{76), 77)}。胃底腺ポリポースिसに対する胃切除は行わない。幽門前庭部には単発あるいは散在性に腺腫が発生する⁷⁸⁾。癌化の母地になり得るので、積極的に内視鏡的に摘除する。FAPの胃癌発生危険率は欧米では一般集団と同等であるが⁷⁹⁾、東アジアでは一般集団の3～4倍と報告されている^{80), 81)}。年1回（あるいは十二指腸腺腫のサーベイランスと同時）の胃内視鏡検査を行うことが望ましい。

CQ10 : FAPの十二指腸腺腫（乳頭部を除く）にはどのように対応するのか？

推奨カテゴリー：C

十二指腸腺腫に対する治療法にはコンセンサスは得られていないが、スピゲルマン（Spigelman）の病期を参考に判断することが推奨される。

FAPの死因の大部分(61～69%)を占める大腸癌を除くと、十二指腸（乳頭部を含む）癌はデスマイドに次いで多く、FAP患者の死因の約3%を占める^{2), 82)}。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倍である^{79), 80)}。十二指腸癌の累積発生率は57歳で4.5%程度⁷⁶⁾と考えられている。十二指腸腺腫はFAP患者の30～90%に認められ⁸³⁾⁻⁸⁵⁾、腺腫有病率は40歳を過ぎると高くなり、最終的には90%に達する^{84), 85)}。十二指腸腺腫の臨床分類としてスピゲルマン(Spigelman)の分類がある⁸⁶⁾（表5）。十二指腸腺腫の発育は極めて緩徐だが^{84), 87)}、定期的内視鏡的観察・治療が必要である。

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に分類される小ポリープでは内視鏡的ポリープ焼却が選択される。ポリープ数が多い場合、内視鏡的あるいは十二指腸切開によるポリープの切除では不十分な対応となる⁸⁸⁾。スピゲルマン病期II/IIIに対する内視鏡的ポリープの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⁸³⁾。

検査間隔についてコンセンサスは得られていないが、病期Iでは2～3年ごと、病期IIでは2～3年ごと、病期IIIでは6～12カ月ごとに行うことが推奨されている^{85), 88)}。病期IVの高度異型腺腫または高密度ポリポーシスなどには、手術適応の評価あるいは6～12カ月ごとの専門家によるサーベイランスが推奨される。病期IVでは7～36%^{88), 89)}に癌化が認められるため、臍頭十二指腸切除術（幽門輪温存を含め）あるいは臍温存十二指腸切除術を考慮する。

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。

表5 十二指腸ポリポーシスのSpigelman病期分類⁸⁰⁾とサーベイランス

状 態	得 点		
	1	2	3
ポリープ数	1～4	5～20	>20
ポリープの大きさ(mm)	1～4	5～10	>10
異型度	軽度	中等度	高度
組織構造	管状	管状 絨毛状	絨毛状

病期 Stage	合計得点	サーベイランス方法
0	0	4年ごとの内視鏡検査
I	1～4	2～3年ごとの内視鏡検査
II	5～6	1～3年ごとの内視鏡検査
III	7-8	6～12ヵ月ごとの内視鏡検査
IV	9～12	・6～12ヵ月ごとの内視鏡検査(専門家によるサーベイランスが望ましい) ・外科的評価 ・手術
V	十二指腸癌	手術

CQ11：FAP患者の十二指腸乳頭部腫瘍（腺腫・癌）にはどのように対応するのか？

推奨カテゴリー：C

十二指腸乳頭部腫瘍に対する治療法の選択はその病態や臨床症状により、内視鏡的治療、手術療法が選択される。

十二指腸乳頭部腫瘍はFAP患者の50%程度に合併する^{90),91)}。AFAPにも合併する⁹²⁾。FAPにおける十二指腸乳頭部癌の一般集団に対する相対リスクは123.7倍と報告されている⁸⁶⁾。内視鏡的切除術⁹³⁾⁻⁹⁵⁾、あるいは十二指腸切開乳頭部局所切除術⁹⁶⁾⁻⁹⁸⁾は乳頭部に限局した腫瘍に適応となる。

乳頭部を含めた乳頭部近傍（2 cm以内）腺腫の焼灼除去は安全かつ有効とする報告⁹⁹⁾、あるいは10年以上の長期観察で良性経過をとったので積極的治療は推奨されないとする報告¹⁰⁰⁾がある。手術に関して、内視鏡的治療が困難な乳頭部近傍病変を含む場合には臍温存十二指腸切除術¹⁰¹⁾が、癌化が認められた場合には（幽門温存）臍頭十二指腸切除術などが選択される。

CQ12：FAPの空腸・回腸病変にはどのように対応するのか？

推奨カテゴリー：C

空腸・回腸の腺腫には大腸や十二指腸腺腫のような臨床的意義が乏しく、癌の発生もまれである。近年小腸内視鏡やカプセル内視鏡が試みられているが、検査・治療に対するコンセンサスは得られていない。

空腸・回腸の腺腫はFAP患者の60～75%に発生する¹⁰²⁾⁻¹⁰⁵⁾。カプセル内視鏡検査による検討では、十二指腸に腺腫を持つ症例では小腸にも腺腫が存在する傾向がある^{103),106)}。腺腫の大きさは大部分が10 mm以下である^{105),107),108)}。比較的多数例の検討によると、腺腫は空腸に数が多く回腸に少ない傾向がある^{103),106),108)}。小腸癌の発生はまれ¹⁰⁹⁾なので、原則的に腺腫の内視鏡的摘除の適応はない、しかしながら、空腸・回腸の腺腫について、どのように検査を行い、治療すべきかについて未だ十分な検討はなく、今後の課題である¹¹⁰⁾。

CQ13 : FAP患者のデスマイド腫瘍の治療方針は？

推奨カテゴリー : C

デスマイド腫瘍の治療法についてのコンセンサスは得られていない。発生部位や重症度に応じて、薬物治療、手術、保存的治療（経過観察）などが選択される。

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。FAP患者の8～20%に認められ^{49), 81), 111), 112)}、腹腔内デスマイドが全体の70%を占める¹¹³⁾。大腸切除後（特に2～3年以内）に、腹壁ないし腸間膜あるいは後腹膜に発生することが多く^{20), 26)}、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、あるいは尿管狭窄等の原因となり、しばしば治療に難渋する。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^{20), 81), 112), 114), 115)}。

デスマイド腫瘍の治療には、1) 自然消退ないし安定化があり得ること^{114), 116), 117)}、2) 切除手術後再発が10～68%にみられること¹¹⁸⁾、などの特性を考慮する必要がある。治療として、薬物療法（化学療法を含む）、外科治療、放射線治療などが報告されている。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NSAIDsのひとつであるsulindac（300 mg/日）や抗エストロゲン薬のtamoxifen（40 mg/日～120 mg/日）やtoremifene（180 mg/日）などが選択される^{119), 120)}。これらの薬物に反応しない腹腔内デスマイド腫瘍には殺細胞性抗癌剤の投与が考慮される。殺細胞性抗癌剤に関する比較試験はないが、doxorubicinおよびdacarbazineを中心としたレジメンが有効との報告が散見される¹²¹⁾⁻¹²³⁾。最近では、vinblastineとmethotrexateの有効性が非FAP患者¹²⁴⁾のみならずFAP患者においても報告されている¹²⁵⁾。

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¹²⁶⁾。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なため、手術が奏効しない場合がある¹²⁷⁾。Smithら¹²⁸⁾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している。

腹腔内デスマイド腫瘍に対する治療法の分類には症状、再発、予後、治療法などを考慮して作成されたChurchら¹¹⁵⁾の分類が参考になる（表6）。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NSAIDs+tamoxifen+化学療法、病期IVでは化学療法、放射線療法（効果が乏しく¹²⁹⁾、小腸障害を来たすため推奨されない）、大手術（侵襲が大きく、大量腸管切除になる可能性が高い）などが選択肢となる。病期I, IIでは死亡例はなく、病期III, IVの死亡率は各々15%、44%と報告されている。尿管閉塞にはステント留置が推奨される。

表6 腹腔内デスマイオイド腫瘍のChurchらの病期分類¹¹⁵⁾と治療法の選択

病期	症状, 大きさ, 増大傾向	治療法
I	無症状, <最大径10 cm, および増大なし	経過観察またはNSAIDs
II	軽度な症状あり, <最大径10 cm, および増大なし	<ul style="list-style-type: none"> • 可能であれば切除 • NSAIDs+tamoxifen
III	中等度な症状あり, または腸管ないし尿管の閉塞, または径が10 から 20 cmあるいは緩徐に発育	<ul style="list-style-type: none"> • NSAIDs+tamoxifen+化学療法 (dacarbazine+doxorubicinなど)
IV	高度な症状, または径>20 cm, あるいは急速増大	<ul style="list-style-type: none"> • 化学療法(dacarbazine+doxorubicinなど) • 放射線療法 (推奨されない) • 大手術 (大量腸管切除の可能性が高い)

軽度な症状	腫瘍を触知, 痛みはあるが生活制限はない
中等度な症状	腫瘍を触知, 痛みがあり生活に制限はあるが, 入院は要しない
高度な症状	腫瘍を触知, 痛みがあり生活が制限されかつ, 入院を必要とする

CQ14 : FAP患者において注意すべき消化管以外の悪性腫瘍は？

甲状腺癌, 副腎癌, 肝芽腫, 脳腫瘍などが知られているが, 甲状腺癌の報告が多い. これらの腫瘍に対するスクリーニング検査やサーベイランの有用性については確認されていない.

FAP患者の1~2%に甲状腺癌が合併する^{81), 130)}. 大部分が乳頭癌で, 女性:男性=44:1と女性に好発する¹³¹⁾. 女性では患者の一般集団に対する甲状腺癌の相対リスクは23~160倍と報告されている^{81), 131), 132)}. Cribiform-morula variant^{133), 134)}という特徴的な組織像を呈することが多く, 甲状腺癌が契機でFAPが診断されることもある. 多発性, 両側性の頻度が各々28.6~69%¹³⁵⁾⁻¹³⁷⁾, 42~67%^{135), 138)}と高いため, 甲状腺全摘術を推奨する報告もあるが¹³⁹⁾, FAPに合併した甲状腺乳頭癌の予後は良好であるため^{81), 140), 141)}, 術式の決定には慎重を要する. FAP患者の甲状腺癌に対する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¹⁴²⁾.

FAP患者に脳腫瘍が合併することが知られている (Turcot症候群 type 2). 女性は男性の2.4倍で, 髄芽腫が最も多く(60%), 星細胞腫, 上皮腫なども報告されている¹⁴³⁾. 女性のFAPでは一般集団と比較して脳腫瘍全体では7倍, 髄芽腫では92倍の相対リスクである¹⁴⁴⁾. 髄芽腫は小児期~若年成人に好発する.

FAP患者の7.4~13%に副腎腫瘍が合併する^{145), 146)}. 一般集団に対する相対リスクは2.3~12.5倍とされている^{138), 139)}. CT検査で偶然発見されることが多い. Willら¹⁴⁰⁾の30例の検討では, 両側性が2例(6%)で, 診断時年齢は26~69歳で, 性差はなかった. ホルモン産生性腫瘍や悪性化が疑われる場合は手術適応となる. FAP患者の副腎悪性腫瘍の頻度は不明である.

FAPの小児の0.42~0.75%に肝芽腫が発生すると推察されている¹⁴⁷⁾. 3歳頃までが好発年齢で, 一般集団に対する相対リスクは176~420倍以上とされている^{148), 149)}.

CQ15 : FAPの遺伝カウンセリングの必要性は？

推奨カテゴリー：C

FAP患者や未発症者を含む家族（血縁者）に対してFAPに関する情報提供、心理社会的支援を行うため、遺伝カウンセリングを実施することがすすめられる。

遺伝性の腫瘍であることの告知は、患者本人のみならずその家族にとっても大きなショックや不安を与えかねないデリケートな問題であり、落ち着いて話せる時間と場所を確保してから話をすることが大切である。精神的なサポートをしながら、疾患に関する概要、遺伝様式、遺伝している可能性のある血縁者の確認と那些人たちへの情報提供について、遺伝子診断実施の検討、必要な検診（サーベイランス）など多岐にわたる情報提供や心理的・精神的支援が必要である。

FAPでは発症する腫瘍や随伴病変も多岐にわたっており、複数の診療科との連携が必要になる等、各診療科の医師のみならず、看護師やソーシャルワーカー、遺伝学者、遺伝カウンセラー、心理カウンセラーなどのチーム医療で、社会的、経済的、心理的サポートを長期的に実施することが望まれる。血縁者間でFAPについての情報が十分共有できているか、検診が定期的に行われているかを確認し、疾患に関する最新の情報があれば提供する。AFAPの場合、鑑別すべき*MUTYH*関連ポリポーシスの遺伝形式の違いに関する説明も行う。

リンチ症候群と異なり、診断のために小学生や中学生の時期に疾患に関する説明をすることが多く、検査の際には親の同意だけでなく、本人にも平易な言葉で説明し、可能な限り理解を求めることが重要である。その際には、一度に説明するのではなく、信頼関係を築きながら、受け入れやすい部分から徐々に説明を行う。

遺伝子検査を実施する場合は、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」に則って、医師が主体となって行う。

わが国においては、遺伝性疾患の遺伝学的検査体制や長期的支援活動の基盤体制が整備されておらず、今後の課題である。

II. 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変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。
- ・患者・家系内に大腸癌、子宮内膜癌をはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する。
- ・リンチ症候群と遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC) は同一疾患である。

[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、粘液癌・印環細胞様分化、腫瘍内リンパ球浸潤が見られるなどの組織学的特徴がある¹⁵⁰⁾⁻¹⁵³⁾。 **CQ16, CQ17**
- 大腸癌以外に、子宮内膜癌をはじめ、卵巣癌(**CQ18**)、胃癌、小腸癌、胆道癌、膵癌(**CQ16**)、腎盂・尿管癌(**CQ19**)、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。
- リンチ症候群における関連腫瘍の発生リスクは、変異を起こしている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。また変異遺伝子保持者（キャリア）に必ず関連腫瘍が発生するとは限らない^{150), 154)-159)}（表5）。

表5 リンチ症候群における関連腫瘍の累積生涯発生率（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

[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*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

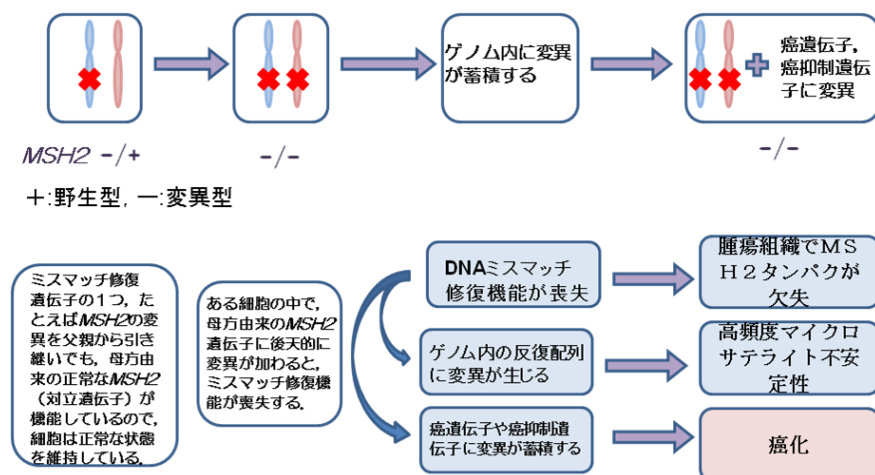
[遺伝形式]

●常染色体優性遺伝

{発癌の分子メカニズム}

- ミスマッチ修復機構に関与している上記のいずれかの遺伝子の片方のアレルに生殖細胞系列変異があり，さらにもう一方のアレルに後天的異常が加わると，ミスマッチ修復機構が損なわれる．それによって腫瘍制御システムやDNA損傷修復反応，アポトーシスなどに関わる遺伝子に変異が誘発され，腫瘍が発生すると考えられている（図11）．

図11 リンチ症候群における癌化のメカニズム



[頻度]

- 全大腸癌の1～5%を占めると推定されている^{160), 161)}。
- わが国の全人口における頻度は不明である。

サイドメモ

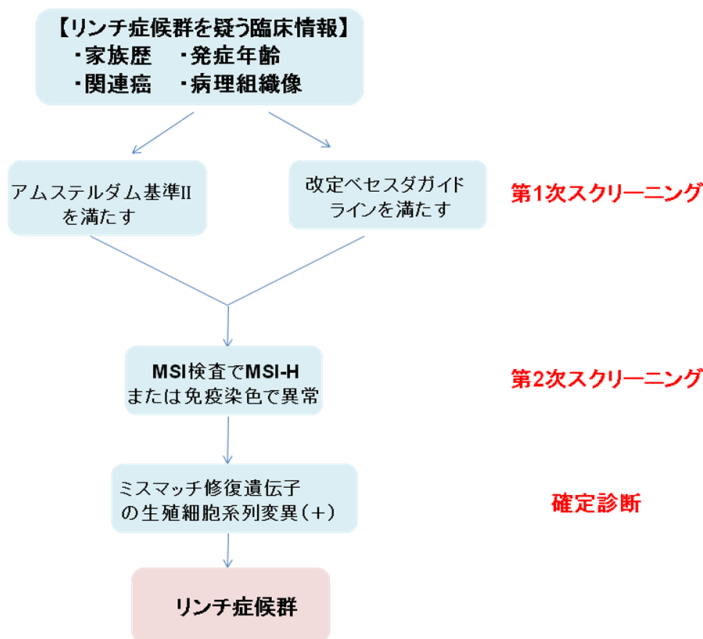
リンチ症候群の名称の変遷：1966年にLynchら¹⁶²⁾が大腸癌や子宮内膜癌が多発する複数の家系を報告した。1984年にBolandら¹⁶³⁾により癌発生が大腸癌に限られるリンチ症候群Iと，大腸以外の臓器にも癌の見られるリンチ症候群IIに分類され，これを区別しない場合はリンチ症候群あるいはHNPCCと呼ばれるようになった。1990年，アムステルダムで行われた国際研究グループICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC)のワークショップでHNPCCに名称が統一され，統一した基準でHNPCC家系を集積するためのアムステルダム基準（アムステルダム基準I）¹⁶⁴⁾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I¹⁶⁴⁾を満たさない家系や，アムステルダム基準I¹⁶⁴⁾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2）がHNPCCの共同研究目的に提唱された¹⁶⁵⁾。その後，HNPCCの名称について繰り返し検討された結果，大腸以外の臓器に様々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Henry T. 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：細胞の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。

リンチ症候群の原因遺伝子に関する最近の研究：まれではあるが，生殖細胞系列の*MLH1*あるいは*MSH2*遺伝子のプロモーター領域の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¹⁶⁶⁾．*MSH2*遺伝子については，その上流に隣接する遺伝子（*EPCAM/TACSTD1*）の後半部分の欠損により*MSH2*遺伝子が不活化されることが報告されている¹⁶⁷⁾．

2. 診断

図12 リンチ症候群の診断手順



1) 診断の流れ

・リンチ症候群が疑われる臨床情報（家族歴や病理組織像も含む）を有する患者に対し，以下のstep 1からstep 3の手順で確定診断する（図12）。

Step 1：アムステルダム基準II¹⁶⁵⁾（表6，図13A，13B）あるいは改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁸⁾（表7）を満たすかを確認する（第1次スクリーニング）。

Step 2：腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性（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（保険収載されていない）を行い，MSI-Hまたは免疫染色で異常を確認する（第2次スクリーニング）． **CQ20**

Step 3：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）． **CQ21**

①第1次スクリーニングに用いる基準

表6 アムステルダム基準II (1999)¹⁶⁵⁾

少なくとも3人の血縁者がHNPCC (リンチ症候群) 関連癌 (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. FAPが除外されている。
5. 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。

図13A, 13B アムステルダム基準II¹⁶⁵⁾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)

図13A (大腸癌多発家系)

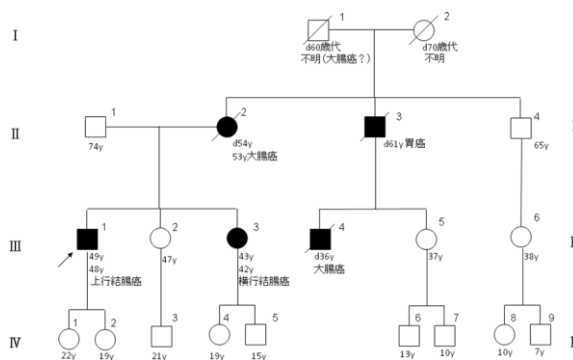


図13B (大腸癌以外の関連癌多発家系)

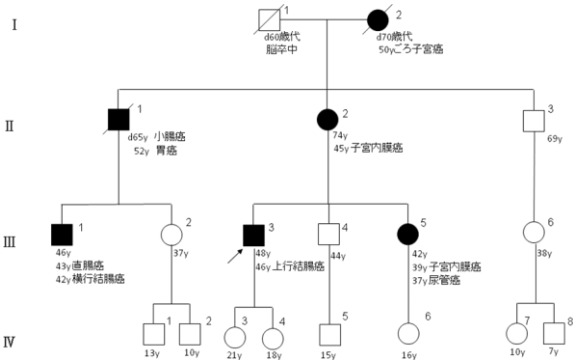


表7 改訂ベゼスダガイドライン(2004)¹⁶⁸⁾

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検査を行うことが推奨される。

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1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と診断されている患者の大腸癌

リンチ症候群関連腫瘍* : 大腸癌, 子宮内膜癌, 胃癌, 卵巣癌, 膀胱癌, 胆道癌, 小腸癌, 腎盂・尿管癌, 脳腫瘍 (通常はTurcot症候群にみられるglioblastoma), Muir-Torres症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

MSI-Hの組織学的所見** : リンパ球浸潤, クローン様リンパ球反応, 粘液癌・印環細胞癌様分化, 髄様増殖

- リンチ症候群の家系のなかで、アムステルダム基準II¹⁶⁵⁾を満たす家系は41%¹⁶¹⁾、改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁸⁾を満たす家系は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。
- 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¹⁶⁹⁾。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¹⁶⁸⁾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¹⁷⁰⁾。

②第2次スクリーニングで行う検査

マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability, 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テライト不安定性(microsatellite instability, MSI)という。リンチ症候群における腫瘍組織では高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)を認めることが多い。この現象を利用してリンチ症候群の補助診断に用いられる。この検査は保険収載されている。 **CQ20**

- 臨床情報からリンチ症候群が疑われ、腫瘍（大腸癌でなくてもよい）のMSI検査の結果がMSI-Hであれば、リンチ症候群の可能性が高い。
- MSI検査には、腫瘍組織と正常組織の凍結標本、あるいは腫瘍組織と正常組織を含むパラフィン包埋切片が必要である。血液は正常組織の代替として使用できる。

免疫組織化学的染色 (免疫染色)

リンチ症候群により発症した腫瘍組織では、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に両アレルの異常（不活化）が起こっているため、大部分の症例でその遺伝子産物（タンパク）が欠失している。この欠失を確認する免疫染色は、リンチ症候群の第2次スクリーニングとして有用である。リンチ症候群の腫瘍におけるこれらの免疫染色の偽陰性率は5～10%と報告されている¹⁵¹⁾。この検査は保険収載されていない。

③確定診断のための検査

ミスマッチ修復遺伝子検査

患者の血液を用いて、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列における変異の有無を直接検査する。これをもって、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（MSI検査を行っている検査会社に外注することは可能）。本検査を行う前には必ず遺伝カウンセリングを行う。 **CQ21** , **CQ22**

- スクリーニングの過程でミスマッチ修復遺伝子検査に至らなかった場合や、遺伝子検査を

実施したが原因遺伝子の病的変異が検出されなかった場合にも、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検査を行うこともある。
- ミスマッチ修復遺伝子検査は家系の中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癌，若年発症など）を持った個人に実施することが望ましい。

サイドメモ

Muir-Torre症候群：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，角化棘細胞腫など）を合併する疾患。おもに*MSH2*遺伝子の生殖細胞系列変異が認められる¹⁷¹⁾。

Turcot 症候群 (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変異やプロモーター領域のメチル化が認められる¹⁷²⁾。脳腫瘍はリンチ症候群の死因の第3位と報告されており¹⁷³⁾，注意が必要である。

2) 鑑別を要する疾患

家族性大腸癌タイプX：

アムステルダム基準¹⁶⁴⁾を満たすが，大腸癌におけるミスマッチ修復遺伝子の異常を認めない（あるいは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X¹⁷⁴⁾の名称が提唱されている。本疾患の概念については未だ不明な点が多い。

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メチル化である¹⁷⁵⁾。このような腫瘍では免疫染色で*MLH1*タンパクの欠失を認める。またMSI-Hを示す散発性大腸癌では，*BRAF*遺伝子の体細胞変異(V600E)を高頻度に認めるが，リンチ症候群ではほとんど検出されないため¹⁷⁶⁾，*BRAF*遺伝子変異の有無が両者の鑑別に利用されることがある。しかし，*PMS2*遺伝子に変異があるリンチ症候群の大腸癌では，一部に*BRAF*遺伝子変異を認めることが報告されており¹⁷⁷⁾，判定には注意が必要である。

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、結腸全摘術や大腸亜全摘術を推奨する報告があるが、その有用性に関する前向き試験は行われておらず、コンセンサスは得られていない。 **CQ23**
- リンチ症候群の変異遺伝子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。 **CQ23**
- 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)系抗癌剤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。 **CQ24**
- リンチ症候群に対する発癌に対する化学予防に関し、十分なエビデンスは得られていない。 **CQ25**

2) 大腸癌以外の関連腫瘍への対応

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

(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，通常の散発性癌（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。
- 大腸癌以外のリンチ症候群関連腫瘍では，子宮内膜癌の頻度が最も高いが．生殖年齢を過ぎた女性の大腸癌手術時に，予防的な子宮・両側卵巣の摘出を行うか否かについて，コンセンサスは得られていない。 **CQ18**

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

- ・リンチ症候群の大腸癌の術後には，残存大腸に異時性の大腸癌が発生するリスクが高い。
- ・生涯にわたって定期的な大腸内視鏡検査が必要である。

- 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

・大腸癌以外の関連腫瘍の生涯発生リスクを念頭に，長期にわたるサーベイランスが必要である。

- 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，上部消化管内視鏡によるサーベイランスを1～2年間ごとに行うことが推奨されている¹⁷⁸⁾。 **CQ26**
- 大腸癌以外のリンチ症候群関連腫瘍では，子宮内膜癌の頻度が最も高い。定期的な子宮内膜癌の検診が望ましいが，その有用性，推奨されるサーベイランスの間隔についてはコンセンサスは得られていない。 **CQ18**
- 泌尿器系の関連腫瘍としては腎盂・尿管癌が多く，リンチ症候群の患者では定期的な検尿・尿細胞診が望ましい。 **CQ19**
- 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8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¹⁶¹⁾。

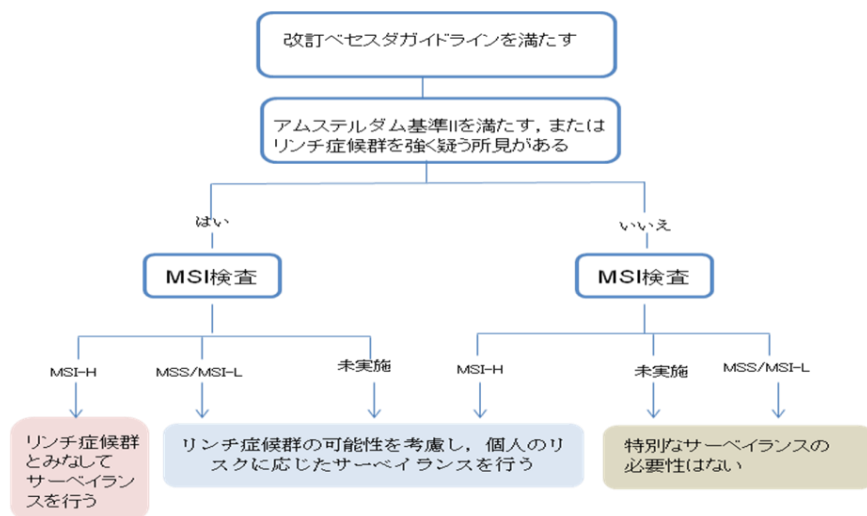
表8 リンチ症候群に対する主な関連腫瘍のサーベイランス

部位	検査方法	検査開始年齢	検査間隔
大腸	大腸内視鏡	20～25歳	1～2年
子宮・卵巣	婦人科検診，経腔超音波・吸引細胞診	30～35歳	1～2年
胃	上部消化管内視鏡	30～35歳	1～2年
胆道・膵	腹部超音波	30～35歳	1～2年
尿路	検尿・尿細胞診	30～35歳	1～2年

文献[161]を改変

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に対するサーベイランス

図14 リンチ症候群が確定していない患者への対応



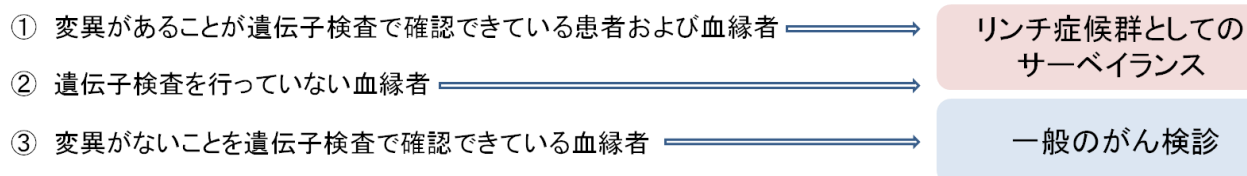
・リンチ症候群が疑われても、遺伝子検査による確定診断がなされていない患者には、臨床情報や保険収載されているMSI検査の結果からリンチ症候群の可能性を個別に評価し、関連腫瘍のサーベイランスを行う（図14）。

- 「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であれば、遺伝子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、MSI検査がMSSまたはMSI-L（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。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年ごと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検査の結果がMSI-H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またはMSI-L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したり、血縁者に新たな関連腫瘍が発症した場合は、受診するように勧める。

5. 家族（血縁者）への対応

1) リンチ症候群が確定している患者の家族（血縁者）への対応

図15 リンチ症候群が確定している患者の家族(血縁者)への対応



- ・変異遺伝子保持者であることが確定している血縁者では、リンチ症候群患者と同様に関連腫瘍に対するサーベイランスを行う（図15）。
- ・遺伝子変異が明らかになっている家系では、血縁者に遺伝子検査を行う選択肢があることを伝える必要がある（図15）。

- 変異遺伝子保持者であることが確定している、あるいは遺伝子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。
- 遺伝子変異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。
- 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。遺伝子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

- ・リンチ症候群が疑われても、確定診断されていない患者の血縁者の場合には、家系内で発症している関連腫瘍の頻度や発症年齢をもとに、サーベイランス計画を立てる。

- 遺伝子診断が実施されていない、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8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。

3) 遺伝子診断

- ・遺伝子診断を行う場合は遺伝カウンセリングを必ず行う。
- ・遺伝子診断の実施に際し、関連学会のガイドラインや国の指針を遵守する。

- 発端者に病的遺伝子変異が見つかれば、血縁者が同じ遺伝子変異を持つかどうかを確認す

る場合、変異が見つかった領域のみを調べればよい。 **CQ21**

- 血縁者が遺伝子検査を行う時期は、一般的には成人になってからである。自らの意思で遺伝子検査を受けるかどうかを決定する。 **CQ21**
- 遺伝子検査に関する説明は原則として主治医が行うが、遺伝カウンセリングを専門的に実施している施設に紹介してもよい。
- 遺伝カウンセリングでは、遺伝子診断の方法、限界、意義、費用などについて十分に説明し、インフォームド・コンセントを得たうえで検査を行う。検査後にも結果の解釈について話し合うための遺伝カウンセリングを行う。 **CQ22**
- 遺伝子診断の実施に際しては、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」、日本家族性腫瘍学会などのガイドライン、国の指針（ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等）等を遵守し、被検者のプライバシーに配慮し、記録は厳重に保存する。

CQ16：リンチ症候群に発生する消化器腫瘍の臨床的特徴は？

リンチ症候群に発生する大腸癌は若年発症，右側結腸に好発，多発性（同時性ないし異時性）などの特徴がある．大腸以外にも，胃，小腸，胆道，膵などの関連癌を発症するリスクが高い．

改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁸⁾では，腹部内臓に発生するリンチ症候群関連腫瘍として，大腸癌，胃癌，小腸癌，胆道癌，膵癌があげられている．

1. 大腸癌

リンチ症候群の大腸癌の診断時年齢は散発性大腸癌より若く，欧米の報告では平均42～61歳である^{151), 155), 156)}．大腸癌の生涯発生リスクは男性で54～74%，女性では30～52%と報告されている^{150), 152), 153)}．約70%の大腸癌が脾弯曲部から口側に発生し¹⁵³⁾，しばしば多発性（同時性あるいは異時性多発癌）¹⁷⁹⁾で，25～30%に第2の大腸癌が発生する¹⁸⁰⁾．わが国のミスマッチ修復遺伝子の病的変異が確認されたリンチ症候群の初発大腸癌の診断時平均年齢は42.3歳で，右側結腸癌が51.2%を占めていた．また，同時性・異時性多発癌の発生頻度は44.6%であった¹⁷⁰⁾．リンチ症候群の大腸癌は散発性大腸癌に比べ，発育が速いとされる一方，病期ごとの比較では予後は良好である¹⁸¹⁾．

2. 胃癌

リンチ症候群の胃癌は地域によって発生率に大きな差があり，環境因子の影響が大きいと考えられている．米国のリンチ症候群家系においては世代を経るに従い，家系内での胃癌の発生が減少している^{182), 183)}．胃癌の累積生涯発生率は欧米では5.8～13%^{154), 157), 158)}と報告されている．胃癌の罹患率が高い東アジアからの胃癌の累積生涯発生率に関するデータはほとんどないが，韓国ではおよそ30%と推定されている¹⁸⁴⁾．

胃癌はアムステルダム基準II¹⁶⁸⁾ではHNPCC（リンチ症候群）関連癌に加えられていなかったが，改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁸⁾では，新たにリンチ症候群関連腫瘍のひとつに加えられた．大腸癌研究会におけるHNPCCの登録と遺伝子解析プロジェクト（第2次研究）では，アムステルダム基準II¹⁶⁵⁾ではNPCC（リンチ症候群）関連癌に胃癌を加えることが，わが国のHNPCC（リンチ症候群）のスクリーニングに重要であることが報告されている．この研究では，ミスマッチ修復遺伝子の変異が確認された発端者の14.3%に胃癌の合併が認められた¹⁸⁰⁾．

3. その他

小腸癌のほとんどは十二指腸，空腸に発生する．小腸癌の累積生涯発生率は2.5～4.3%と報告されている^{154), 157), 185)}．胆道癌，膵癌の累積生涯発生率は各々1.4～2.0%^{154), 158)}，0.4～3.7%と報告されている^{154), 159)}．

CQ17：リンチ症候群の大腸癌の病理組織学的特徴は？

リンチ症候群に発生する大腸癌では、散発性大腸癌に比べ低分化腺癌の頻度が高く、粘液癌・印環細胞癌様分化、髄様増殖、腫瘍内のリンパ球浸潤やクローン病様リンパ球反応などが認められることも多い。

リンチ症候群では散発性大腸癌に比べ、組織学的に低分化腺癌の頻度が高く、粘液癌・印環細胞癌様分化、髄様増殖、腫瘍内リンパ球浸潤(TIL; tumor infiltrating lymphocytes)やクローン病様リンパ球反応(Crohn's-like lymphocytic reaction)などが認められることが多い¹⁸⁶⁾⁻¹⁸⁸⁾。改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁸⁾では、低分化腺癌を除く上記の所見がMSI-Hの大腸癌の組織学的特徴としてあげられている。わが国の検討では、ミスマッチ修復遺伝子の病的変異を認め、組織型が判明したリンチ症候群の大腸癌のうち、粘液癌、低分化腺癌の頻度はいずれも8.3%で、散発性大腸癌における粘液癌(3.7%)、低分化腺癌(3.5%)の頻度より高かった¹⁸⁰⁾。

ミスマッチ修復遺伝子群の遺伝子産物は複合体を作り機能を発揮するので、*MSH2*に異常がある場合には*MSH6*が、*MLH1*に異常がある場合には*PMS2*のタンパク発現も欠失する場合がある^{189),190)}。癌組織の免疫染色で*MSH2*, *MSH6*, *PMS2*の発現が欠失している場合はリンチ症候群が強く疑われる。*MLH1*遺伝子のプロモーター領域のメチル化¹⁷⁴⁾が原因で*MLH1*のタンパク発現が欠失している場合はMSI-H散在性大腸癌が考えられる。

リンチ症候群に発生する大腸腺腫の特徴は、通常の腺腫に比べて腫瘍上皮と間質にリンパ球浸潤が目立ち、腫瘍細胞にアポトーシスが少なくとされる¹⁹¹⁾。また、若年(40歳未満)発生で、絨毛構造や異型度が高く^{192),193)}、通常の腺腫より癌化までの期間が短いことが報告されている^{194),195)}。リンチ症候群の大腸腺腫ではMSI-Hを示すことがあり、リンチ症候群の拾い上げに役立つ可能性がある¹⁹⁶⁾。

CQ18：リンチ症候群に発生しやすい婦人科腫瘍の臨床的特徴と対応は？

リンチ症候群に発生しやすい婦人科腫瘍は子宮内膜癌と卵巣癌である。定期的な婦人科癌検診が望ましい。

リンチ症候群家系の約50%では、子宮内膜癌(子宮体癌)や卵巣癌などの婦人科癌が発端で診断され、婦人科癌はリンチ症候群の「センチネル癌」として重要と位置付けられている¹⁹⁷⁾。リンチ症候群の女性の子宮内膜癌発生の累積生涯発生率は28~60%と高率であることが知られており^{150),154)-156)}、リンチ症候群における婦人科癌として最も高頻度である¹⁹⁸⁾。アムステルダム基準II¹⁶⁵⁾を満たす子宮内膜癌の頻度は国内外の報告で、全子宮内膜癌の0.5~3.5%¹⁹⁹⁾⁻²⁰¹⁾とされている。わが国の多施設共同研究では1.38%(34/2457)で、それらの臨床病理学的特徴としては散発性子宮内膜癌と比べ、発症年齢が若く(平均49.9歳)、高分化型でFIGO進行期I/II期(子宮限局)の類内膜腺癌の頻度が高いと報告されている²⁰²⁾。海外では非類内膜腺癌である明細胞腺癌、漿液性腺癌、癌肉腫など幅広い組織型の報告もある。

MLH1 遺伝子や *MSH2* 遺伝子のみならず *MSH6* 遺伝子が子宮内膜癌の発生に特に重要との指摘がある²⁰³⁾。

卵巣癌はアムステルダム基準 II¹⁶⁵⁾ではリンチ症候群関連癌に含まれていなかったが、改訂ベセスダガイドライン¹⁶⁸⁾ではリンチ症候群関連腫瘍にあげられている。リンチ症候群家系女性の卵巣癌発生の累積生涯発生率は 6.1~13.5%で^{154), 155)}、*MLH1* 遺伝子に比べ、*MSH2* 遺伝子や *MSH6* 遺伝子との関連性が指摘されている²⁰⁴⁾。リンチ症候群関連卵巣癌の臨床病理学的特徴として、若年発症 (41~49 歳)、分化度の高い腺癌や FIGO 進行期 I/II 期の頻度が高く、子宮内膜癌の同時期発生 (約 20%)²⁰⁵⁾、非漿液性腺癌など様々な組織型が発生することなどがあげられる。リンチ症候群関連卵巣癌の予後や *in vitro* の研究で報告されているプラチナ製剤に対する抵抗性といった特性については臨床的に一定の結論は得られていない。

現状では、リンチ症候群に発生した子宮内膜癌や卵巣癌に対する術式や抗癌剤の選択などにおいて、散発性癌との区別は行われていない。

リンチ症候群の大腸癌手術に際し、生殖年齢を過ぎた患者での予防的子宮・両側卵巣摘出術に関して、コンセンサスは得られていないが、患者と話し合っただけで決定することが望ましい。

リンチ症候群の女性では、30~35 歳頃から 1~2 年間隔で定期的な婦人科癌の検診を行うことが推奨されている¹⁶¹⁾。

CQ19：リンチ症候群に発生しやすい泌尿器科腫瘍の臨床的特徴と対応は？

リンチ症候群に発生しやすい泌尿器科腫瘍は腎盂・尿管癌である。定期的な検尿、尿細胞診を行うことが望ましい。

リンチ症候群に発生する泌尿器科腫瘍の大部分は、腎盂・尿管癌である。遺伝子変異が確認されたリンチ症候群患者の生涯発生リスクは 3.2~8.4%^{154), 157), 158)}と報告されている。アムステルダム基準 I¹⁶⁴⁾を満たす家系における腎盂・尿管癌の相対リスクは一般集団の 14~22 倍^{206), 207)}で、発症年齢は平均 56 才で、一般集団の腎盂・尿管癌と比べ、10~15 歳ほど若い²⁰⁶⁾。

腎盂・尿管癌と同じ組織型 (移行上皮癌) である膀胱癌の頻度はリンチ症候群と一般集団の間で差はない²⁰⁸⁾とする報告がある一方、近年 *MSH2* の変異を有するリンチ症候群の家系では膀胱癌のリスクが高く^{209), 210)}、*MSH2* の変異を有するリンチ症候群の患者および第 1 度近親者の膀胱癌の生涯発生リスクは 12.3%²¹⁰⁾と報告されている。

まれながら、リンチ症候群の家系に前立腺癌^{211), 212)}や精巣腫瘍^{211), 213)}が発生することが報告されている。

現状では、リンチ症候群に発生した泌尿器系腫瘍に対する治療法について、散発性腫瘍との区別は行われていない。

リンチ症候群患者では定期的に検尿、尿細胞診を行うことが望ましく、持続する顕微鏡的血尿や尿細胞診 Class III などの異常があれば、適宜腹部超音波検査、腹部造影 CT などの検

査を行う。

CQ20：リンチ症候群の診断におけるマイクロサテライト不安定性（MSI）検査の意義は？

推奨カテゴリー：A

リンチ症候群に対する遺伝子検査対象を絞り込むためのスクリーニング検査としてMSI検査は有用である。

リンチ症候群の大腸癌の90%以上にMSI-Hを認めることが報告されている²¹⁴⁾。一方、散发性大腸癌では欧米の報告では12～16%^{214)・216)}，わが国の報告では6～7%程度である^{217)・218)}。そのため，マイクロサテライト不安定(MSI)検査はリンチ症候群の原因であるミスマッチ修復遺伝子検査の対象を絞り込むためのスクリーニング検査として有用である。

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年度より保険収載されたが，検査の実施に際しては遺伝性の癌である可能性について，十分な説明と同意が必要である。日本家族性腫瘍学会ホームページ (<http://jsft.umin.jp/>) のリンク先に参考資料が公開されている。

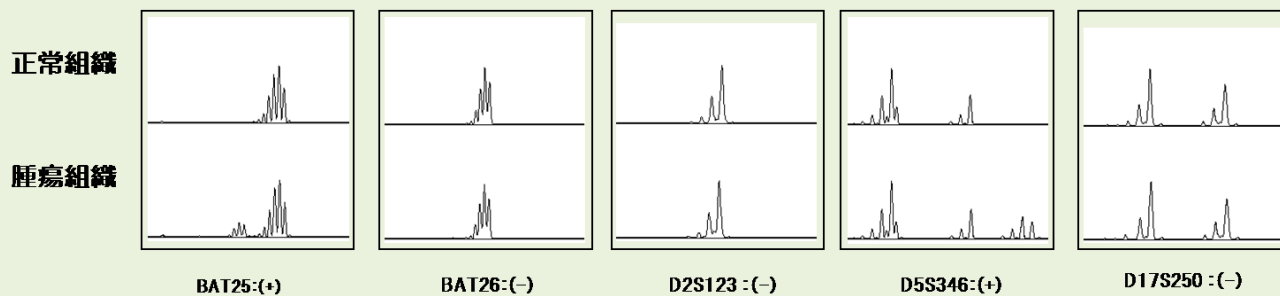
MSI検査で注意すべき点として，*MSH6*遺伝子に生殖細胞系列変異があるリンチ症候群の場合，*MSH-H*を示さないことがあげられる^{219)・220)}。したがって，MSI-L, MSSであってもアムステルダム基準II¹⁶⁵⁾を満たしている場合やリンチ症候群を強く疑う臨床的特徴（若年発症や多重癌など）が認められる場合はミスマッチ修復遺伝子検査を考慮する²²¹⁾。

MSI検査は，子宮内膜癌など大腸癌以外の関連腫瘍においても，リンチ症候群の遺伝子検査対象を絞り込むスクリーニングとして有用である。

サイドメモ

マイクロサテライト不安定性（MSI）検査の方法と結果の評価：MSI検査は複数の臨床検査会社で実施されている。MSI検査には腫瘍部および非癌部正常組織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（正常組織のかわりに血液検体を用いてもよい）。抽出したDNAから，マイクロサテライトの長さについて，腫瘍組織と正常組織で比較する。MSIの判定には通常複数のマーカーを組み合わせで判定を行う。一般には，5つのマーカー（ベセスダマーカーあるいはNCI panelとして知られている。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三種類からなる）を用い，二つ以上のマーカーで腫瘍部での長さに変化が認められる場合（マイクロサテライト不安定性）をMSI-H (high-frequent microsatellite instability)，ひとつのマーカーに変化が認められる場合をMSI-L (low-frequent MSI)，いずれも変化していない場合をMSS (microsatellite stable)とする。さらに多数のマーカーを用いる場合は，30%以上のマーカーで腫瘍部のマイクロサテライト長の変化が認められる場合にMSI-Hとすることが一般的である。また，一塩基の繰り返しのマーカー(mononucleotide repeat marker: MNR marker)の感度が非常に高いことから，3つ以上のマーカーを用いて，不安定性があればMSI-Hとする考え方もある。

ベセスダマーカーを用いたMSIの解析例



5種類のマーカーのうち、2種類（BAT25、D5S346）について、正常組織と腫瘍組織でマイクロサテライト長が異なり、MSI-Hと判定される。

CQ21：リンチ症候群の遺伝子診断の意義と注意点は？

推奨カテゴリー：B

リンチ症候群の確定診断にはミスマッチ修復遺伝子に対する遺伝子検査が必要である。遺伝子検査の対象者を選択し、遺伝カウンセリングを行い、遺伝子検査を受けるかどうかの意思を確認する。遺伝子検査の結果を評価し、その後の対応に役立てる。

リンチ症候群の確定診断にはミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異を同定する必要がある。遺伝子検査の対象者（患者・血縁者）を適切に選別し、遺伝子検査の前後に必ず遺伝カウンセリングを行う。遺伝子検査を行ってもリンチ症候群が確定できないケースもあり、結果の解釈は慎重に行う。ミスマッチ修復遺伝子の検査は保険収載されていないが、検査会社に外注することができる。

1. ミスマッチ修復遺伝子検査

遺伝子検査を実施する前には、遺伝性疾患特有の注意点や配慮すべき点があるので、遺伝カウンセリングを実施する。遺伝子検査に関する説明は、原則として主治医が行うが、遺伝カウンセリングを実施している施設に紹介してもよい。遺伝子検査実施の同意が得られた場合には、約10 mLの採血を行い、遺伝子検査を実施している検査会社に依頼する。解析方法は一般にダイレクトシーケンス法であるが、変異が見つからない場合、遺伝子の一部が大きく欠損・重複するか、再構成している可能性があり、MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)法やサザンブロット法などを用いて解析する。

2. 遺伝子検査結果の評価

明らかな病的変異が見つければ、リンチ症候群が確定する。遺伝子検査結果開示後は、遺伝カウンセリングや今後のサーベイランスの計画・実施、血縁者の遺伝子診断などを検討する。一方、遺伝子に変化が見つかっていても疾患との因果関係が不明なケースもある。その場合は、遺伝子検査を行わなかった状況と同じと考え、その後のサーベイランスを行う。遺伝子検査で変異が見つからなかった場合、現在の検査法では検出できない遺伝子変化である可能性や未知の原因遺伝子が存在するなどの可能性が残るので、リンチ症候群が完全に否定され

るわけではない。既往歴・家族歴に応じてリスクを評価し、必要なサーベイランスを行う。発端者の遺伝子検査を行っても変異が見つからなかった場合は、その他の血縁者の遺伝子検査（診断）を実施する意義は乏しい。

3. 血縁者の遺伝子診断

発端者に明らかな病的変異が見つければ、血縁者が同じ遺伝子変異を持つかどうかを確認することができる。その場合、変異が見つかった領域のみを検索する。血縁者の遺伝子検査の前後にも、遺伝カウンセリングが必要である。原因遺伝子の変異が見つければ今後のサーベイランスの計画・実施へと結びつけることができる。遺伝子検査を受ける時期としては、癌の若年（10歳代、20歳代）発症の家族歴がない限り、一般的には成人になってからである。自分の意思で遺伝子診断を受けるかどうかを決定する。

CQ22：リンチ症候群の遺伝カウンセリングを行う際のポイントは？

推奨カテゴリー：B

リンチ症候群が疑われる患者および家族（血縁者）に遺伝カウンセリングを行う際には、リンチ症候群の概要、遺伝形式、診断に必要な検査、大腸癌を含めた関連癌のリスクとサーベイランスなどの説明、疾患に関する情報資源の提供、心理社会的支援などを行う。

リンチ症候群の遺伝カウンセリングでは以下の①～④の内容に留意して実施することが重要である。

①個人・家族の病歴聴取と遺伝学的リスクのアセスメントを行う。

②以下に示すような情報を提供する。

リンチ症候群の概要（臨床症状、自然経過、頻度、原因遺伝子、診断、治療、予防など）、遺伝形式（常染色体優性遺伝）、個人（とその血縁者）のがんのリスク、遺伝子変異が見つかる可能性、病的変異があった場合の各種がんリスク、リンチ症候群関連検査（MSI検査、免疫染色、ミスマッチ修復遺伝子診断など）の概要、検査の限界、検査の意義、検査結果の解釈、リスクに基づく予防策（特に検診サーベイランス）、インターネットや書籍などの情報資源、当事者団体情報、国内外の研究の状況

③検診を積極的に受けられるように支援する（サーベイランスが推奨される患者・血縁者に対し）

④心理社会的支援を行う（疾患に対する心配や不安、家族間の軋轢などについて傾聴したり、共感的理解を示す）

CQ23：リンチ症候群の大腸癌に対する術式選択は？

推奨カテゴリー：C

リンチ症候群に発生した大腸癌に対し、通常の大腸癌と同じ術式で適切なものか、リンチ症

候群の大腸多発癌のリスクを考慮し、大腸全摘を行うべきなのかについてのコンセンサスは得られていない。大腸癌未発生患者に対する予防的大腸切除については、推奨するだけのエビデンスはない。

リンチ症候群の大腸癌に関するコホート解析では、大腸部分切除後に10年以内に2番目の大腸癌が発生するリスクは16%だが、大腸全摘術後では4%に減少した²²²⁾。また、他のコホート研究では、若い年齢で(27歳以下)結腸全摘を行ったリンチ症候群患者に2年間隔のサーベイランスを行った場合は、通常の大腸部分切除と比較して生存期間が2.3年延長することが報告された²²³⁾。異時性大腸癌発生のリスクを考えると、リンチ症候群の大腸癌患者には、結腸全摘あるいは大腸全摘を推奨したいが、その有効性を証明した前向き臨床試験は未だない。最近の遡及的な解析でも、結腸全摘と大腸全摘で、異時性大腸癌の発生を減少させることは示されているものの、通常の術式との間で生存率の差は認められていない²²⁴⁾、²²⁵⁾。ミスマッチ修復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変異遺伝子保持者に予防的大腸切除を行うか否かはさらに難しい問題である。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¹⁵⁰⁾、¹⁵⁴⁾-¹⁵⁶⁾、生涯を通じて大腸癌を発生しない変異遺伝子保持者が少なからず存在することから、家族性大腸腺腫症のように一律に予防的大腸切除を勧めることは出来ない。したがって、リンチ症候群の性質、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、予防的切除の意味、術後のQOLなどを変異遺伝子保持者に説明し、変異遺伝子保持者自身が対応を決定するのが望ましい。

CQ24：リンチ症候群の大腸癌に対する有効な化学療法を選択は？

推奨カテゴリー：C

MSI-Hの大腸癌は5-FU抵抗性であることが知られている。リンチ症候群の大腸癌の大部分はMSI-Hであるが、リンチ症候群の大腸癌に限定した化学療法の有効性について明らかなエビデンスはない。

リンチ症候群の大腸癌の大部分はMSI-Hである。MSI-Hの進行再発大腸癌は一般的に5-FU抵抗性であることが知られている。またMSI-Hのヒト大腸癌細胞株では5-FUに抵抗性であることが知られている²²⁶⁾、²²⁷⁾。

リンチ症候群における進行・再発大腸癌に対する化学療法の有用性について明らかにした報告はない。なお、散発性大腸癌において、5-FUに抵抗性となった後の2次治療としての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ことが報告されている²²⁸⁾。

近年、Stage II/IIIの大腸癌を対象に、MSI の状態と5-FUを含む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²²⁹⁾、²³⁰⁾では、MSI-H の大腸癌のほうがMSS-LあるいはMSSの大腸癌より予後は良いが、補助化学療法による生存率の上乗せ効果は認められなかった。この報告ではstage別あるいは結腸・直腸別のサブ解析はされていない。

CQ25：リンチ症候群の発癌を予防する方法はあるか？

推奨カテゴリー：C

リンチ症候群を対象とした化学予防の臨床試験において、大腸腺腫・大腸癌の予防効果を認めた報告は少ない。

リンチ症候群を対象とした化学予防の臨床試験において、結果が報告されているのはアスピリンと消化抵抗性デンプンを用いたCAPP2研究のみである²³¹⁾。この研究では、アスピリンや消化抵抗性デンプンの4年間の投与は、リンチ症候群における大腸腺腫と大腸癌の発生を抑制しなかった。その後の長期追跡の結果、アスピリン投与群がプラセボ群と比較して大腸癌の発生が有意に抑制されたことが最近報告された（サイドメモ参照）。

上記の研究以外にも、生活習慣改善による大腸腺腫・大腸癌、子宮内膜癌等の予防について、リンチ症候群を対象とした臨床試験の結果は報告されておらず、現状では発癌予防に関する有効な治療法について、エビデンスに乏しい。

サイドメモ

アスピリン投与後の長期追跡により、大腸癌を含むリンチ症候群関連癌の発生が有意に低下することが報告された(Burn J, et al. Lancet, online October 28, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)61049-0)。

CQ26:リンチ症候群サーベイランスの意義は？

推奨カテゴリー：C

リンチ症候群における大腸癌のサーベイランスは生存期間の延長に貢献している。大腸癌以外のリンチ症候群関連腫瘍に対するサーベイランスもすすめられるが、有用性は確認されていない。

リンチ症候群で大腸癌の手術を受け、大腸が残存している例では、通常の大腸癌手術後のサーベイランスに加えて、新たな大腸癌の発生リスクが高いことから、生涯にわたる大腸内視鏡検査が必要とされる^{232), 233)}。

リンチ症候群の大腸腺腫は大腸癌の前癌病変との考え方から、リンチ症候群の腺腫は治療対象となる²³⁴⁾。Jarvinenらの前向き研究の報告では、3年ごとの検査と腺腫の摘除により大腸癌の発症が62%抑制された^{235), 236)}。しかし、いくつかの観察研究で3年ごと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年とするものも多い^{193), 236)}。したがって、開始年齢や検査間隔は未だ統一されていないのが現状である。Vasenらは20～25歳で開始し、検査間隔を1～2年とすることを推奨している¹⁶¹⁾。一方、米国癌学会のガイドラインでは、大腸内視鏡検査によるサーベイランスは21歳からを開始し、40歳を過ぎてからは毎年行うことを提唱している²³⁷⁾。

大腸癌以外のリンチ症候群関連腫瘍に対するサーベイランスの有効性を検証した報告はほとんどないが、欧州の専門家グループは各論（表8）に示すような検査法と検査間隔を推奨している¹⁶¹。東アジアのように胃癌の多い地域や家族に胃癌の既往があるリンチ症候群家系では、上部消化管内視鏡検査による胃・十二指腸のサーベイランスを1～2年ごとに行うことが推奨されている¹⁷⁶。

リンチ症候群が確定できていない患者の場合には、リンチ症候群関連腫瘍の既往歴、家族歴の程度からその後のサーベイランス計画を立てる。特に、「アムステルダム基準II¹⁶⁵を満たしている」、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である場合は、遺伝子検査の結果いかんにかかわらず、リンチ症候群としてサーベイランスを行う。MSI検査がMSSまたはMSI-L（ミスマッチ修復機構の異常を示す所見がない）場合でも、リンチ症候群が完全に否定されたわけではないので、その後も個人歴、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3～5年ごとに大腸内視鏡検査を行う。また、血縁者では、その家系で最も若い大腸癌診断年齢より5～15歳若い年齢に達したら、大腸内視鏡検査を行う。その他の家族歴、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、大腸癌またはリンチ症候群関連癌を疑う症状が出現したり、血縁者に新たな癌が発症した場合には、受診するように勧める。

文献

1. Bussey HJR. Familial polyposis coli. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1975.
2. 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
3. Vögelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532
4. Murata M, Utsunomiya J, Iwama T, et al: Frequency of adenomatous coli in Japan. *人類遺伝学雑誌* 1981;26:19-30
5. 大腸癌研究会編：大腸癌取り扱い規約，第7版補訂版，金原出版，東京，2009
6. Hamilton SR, Liu Bo, Parson RE, et al: The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-847
7. 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
8. Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, et al: Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut* 1994;35:1622-1623
9. Knudsen AN, Bisgaard ML, Bulow S: Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2: 43-55
10. Caspari R, Fried W, Mandl M, et al: Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994; 343: 629-632
11. 岩間毅夫: 大腸腺腫症の病理形態的研究. *日本外科学会雑誌* 1978;79:10-24
12. Nielsen M, Bik E, Hes FJ, et al: Genotype-phenotype correlations in 19 Dutch cases with APC gene deletions and a literature review. *Eur J Human Genet* 2007;15: 1034-1042
13. 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
14. Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, et al: Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 2008; 57: 71-76
15. 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
16. Nielsen M, Franken PF, Reinards THC, 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
17. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al: Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 112-119
18. 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
19. 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
20. Parc Y, Piquard A, Dozois RR, et al: Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative coloproctectomy. *Ann Surg* 2004; 239: 378-382

21. 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
22. Groves CJ, Beveridge IG, Swain DJ, et al: Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 816-823
23. Hoehner JC, Metcalf AM : Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 824-828
24. 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
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ V.L.2010 Colorectal Cancer Screening
26. Speake D, Evans DG, Lalloo F, et al: Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoids region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg* 2007; 94: 1009-1013
27. 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
28. 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
29. Marry H, Nieuwenhuis MH, Bülow S, et al: Genotype predicting phenotype in familial adenomatous polyposis: A practical application to the choice of surgery. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1259-1263
30. Renkonen ET, Nieminen P, Abdel-Rahman WM, et al: Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 2005;23:5651-5659
31. 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
32. Matsubara N, Isozaki H, Tanaka N: The farthest 3' distant end APC mutation identified in attenuated adenomatous polyposis coli with extracolonic manifestations. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 720-721
33. Evans DG, Guy SP, Thakker N, et al: Non-penetrance and late appearance of polyps in families with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1389-1393
34. 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
35. Iwama T, Mishima Y, Okamoto N, et al: Association of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1990; 77: 273-276
36. Traboulsi EI, Krush AJ, Gardner EJ, et al: Prevalence and importance of pigmented ocular fundus lesions in Gardner's syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 661-667
37. Díaz-Llopis M, Menezo JL: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 412-413
38. Romania A, Zakov ZN, McGannon E, et al: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. *Ophthalmology* 1989; 96: 879-884
39. Pilarski RT, Brothman AR, Benn P, et al: Attenuated familial adenomatous polyposis in a man with an interstitial deletion of chromosome arm 5q. *Am J Med Genet* 1999; 86: 321-324
40. 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

41. Utsunomiya J, Iwama T, Imajo M, et al: Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 459-466
42. Lefevre JH, Bretagnol F, Ouaiïssi M, et al: Total laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis: prospective series of 82 patients. *Surg Endosc* 2009; 23: 166-173
43. Palanivelu C, Jani K, Sendhilkumar K, et al: Laparoscopic restorative total proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *JLS* 2008; 12: 256-261
44. Vitellaro M, Bonfanti G, Sala P, et al: Laparoscopic colectomy and restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Surg Endosc* 2011; 25: 1866-1875
45. Bertario L, Russo A, Radice P, et al: Genotype and phenotype factors as determinants for rectal stump cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2000; 231: 538-54
46. Church J: In which patients do I perform IRA, and why? *Fam Cancer* 2006; 5: 237-240
47. 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
48. McMullen, Hicks TC, Ray JE, et al. Complications associated with ileal pouch-anal anastomosis. *World J surg* 1991;15:763-766
49. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, et al: Evidence for genetic predisposition to desmoid tumors in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004; 53: 1832-1836
50. Rozen P, Macrae F: Familial adenomatous polyposis: the practical applications of clinical and molecular screening. *Fam Cancer* 2006; 5: 227-235
51. 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
52. Olsen KØ, Juul S, Bülow S, et al: Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90: 227-231
53. 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
54. 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
55. Eccles DM, Lunt PW, Wallis Y, et al: An unusually severe phenotype for familial adenomatous polyposis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 431-543
56. Johansen C, Bitsch M, Bülow S: Fertility and pregnancy in women with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5: 203-206
57. 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
58. 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
59. 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
60. Waddell WR, Loughry RW: Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24: 83-87

61. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al: Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-639
62. 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
63. Cruz-Correa MR, Canto MI, Kalloo AN: Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a north American population. *Gastroenterology* 2002; 122: 842-843
64. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, et al: Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 813-830
65. Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, et al: Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346: 1054-1059
66. 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
67. Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4756-4760
68. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131: 1674-1682
69. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-1644
70. 小山基, 村田暁彦, 佐々木睦夫: 家族性大腸腺腫症に対する結腸全摘・回腸直腸吻合術後成績. *日消外会誌* 2004; 37: 1509-1516
71. Nieuwenhuis MH, Bülow S, Björk 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
72. Iwama T, Mishima Y: Factors affecting the risk of rectal cancer following rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1994, 37: 1024-1026
73. Bülow S, Bülow 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
74. 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
75. von Roon AC, Tekkis PP, Clark SK, et al: The Impact of technical factors on outcome of restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1-10
76. Goodman AJ, Dundas SAC, Scholefield JH, et al: Gastric carcinoma and familial adenomatous polyposis (FAP). *Colorectal Dis* 1988; 3: 201-203
77. 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
78. Utsunomiya J, Maki T, Iwama T, et al: Gastric lesion of familial polyposis coli. *Cancer* 1974; 34: 745-754

79. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al: The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis, *Gastroenterology* 1992; 102: 1980–1982
80. Park JG, Park KJ, Ahn YO, et al: Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 996-998
81. 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
82. Galle TS, Juel K, Bülow S: Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 808-812
83. Iida M, Yao T, Itoh H, et al: Natural history of duodenal lesion in Japanese patients with familial adenomatous coli (Gardner's syndrome). *Gastroenterology* 1989; 96: 1301-1306
84. Moozar KL, Madlensky L, Berk T, et al: Slow progression of periampullary neoplasia in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 831-837
85. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, et al: Prevention and management of duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005; 54: 1034–1043
86. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al: Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-528
87. 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
88. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al: Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381-386
89. 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: 636-41
90. Alexander JR, Andrews JM, Buchi KN, et al: High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 167-170
91. Yao T, Iida M, Ohsato K, et al: Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 1977; 73: 1086-1092
92. Trimbath DJ, Griffin C, Romans K, et al: Attenuated familial adenomatous polyposis presenting as ampullary adenocarcinoma. *Gut* 2003; 52: 903-904
93. 古川剛, 大橋計彦, 渡辺吉博, 他: 十二指腸乳頭部腺腫に対する内視鏡的乳頭切除術の有用性. *Gastroenterol Endosc* 1999; 41: 284-295
94. Pandolfi M, Martino M, Gabbriellini A: Endoscopic treatment of ampullary adenomas. *JPO* 2008; 9: 1-8
95. Jung MK, Cho CM, Park SY, et al: Endoscopic resection of ampullary neoplasms: a single-center experience. *Surg Endosc* 2009; 23: 2568-2574
96. Iwama T, Tomita H, Kawachi Y, et al: Indications for local excision of ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 462-464
97. 岩間毅夫, 富田浩, 豊岡正裕, 他: 家族性大腸腺腫症に合併した十二指腸乳頭部病変の局所手術. *胃と腸* 1997; 32: 593-600
98. Ouaiissi M, Panis Y, Sielezneff I, et al: Long-term outcome after ampullectomy for ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2192-2196

99. Norton ID, Geller A, Petersen B, et al: Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 101-106
100. 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
101. Chung BS, James M, vanStolk R: Pancreas-sparing duodenectomy: Indications, surgical technique, and results. *Surgery* 1995; 117: 254-259
102. 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
103. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, et al: Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 911-919
104. Will OC, Mana RF, Phillips PSK, et al: Familial adenomatous polyposis and the small bowel: a loco-regional review and current management strategies. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 449-458
105. Schulz AC, Bojarski C, Buhr HJ, et al: Occurrence of adenomas in the pouch and small intestine of FAP patients after proctocolectomy with ileoanal pouch construction. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 437-441
106. 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
107. Iaquinto G, Fornasari 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
108. Wong RF, Tuteja AK, Haslem DS, et al: Video capsule endoscopy compared with standard endoscopy for the evaluation of small-bowel polyps in persons with familial adenomatous polyposis (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 530-537
109. Zuidema MF, Dekker W: A patient with a metastasizing jejunal carcinoma 17 years after colectomy for familial polyposis coli. *Neth J Med* 1989; 34: 317-321
110. Plum N, May A, Manner H, et al: Small-bowel diagnosis in patients with familial adenomatous polyposis: comparison of push enteroscopy, capsule endoscopy, ileoscopy, and enteroclysis. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 339-346
111. Kunudsen AL, Bülow S: Desmoid tumor in familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2001; 1: 111-119
112. 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
113. 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
114. 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
115. 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

116. Stevenson JK, Reid BJ: Unfamiliar aspects of familial polyposis coli. *Am J Surg* 1986; 152: 81-86
117. Benoit L, Faivre L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, 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
118. Knudsen AL, Bülow S: Desmoid tumor in familial adenomatous polyposis. A review of literature. *Fam Cancer* 2001; 1: 111-119
119. 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
120. Sturt NJ, Clark SK: Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5: 275-285
121. Janinis J, Patriki M, Vini L, et al: The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis; a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181-190
122. Ezumi K, Yamamoto H, Takemasa I, et al: Dacarbazine-doxorubicin therapy ameliorate an extremely aggressive mesenteric desmoid tumour associated with familial adenomatous polyposis. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:222-226
123. 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
124. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al: Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001;92:1259-1264
125. 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
126. 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
127. Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, et al: Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999; 86: 1185-1189
128. Smith AJ, Lewis JJ, Merchant NB, et al: Surgical management of intra-abdominal desmoid tumours. *Br J Surg* 2000; 87: 608-613
129. 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
130. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al: Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993; 34: 1394-1396
131. Bülow C, Bülow S: Is screening for thyroid carcinoma indicated in familial adenomatous polyposis? The Leeds Castle Polyposis Group. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 240-242
132. Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, et al: Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987; 74: 377-380
133. Harach HR, Williams GT, Williams ED: Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994; 25: 549-561

134. 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; 2: 400-411
135. Perrier ND, van Heerden JA, Goellner JR, et al: Thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *World J Surg* 1998; 22: 738-742
136. Truta B, Allen BA, Conrad PG, et al: Genotype and phenotype of patients with both familial adenomatous polyposis and thyroid carcinoma. *Fam Cancer* 2003 2: 95-99
137. Plail RO, Bussey HJ, Glazer G, et al: Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 1987; 74: 377-380
138. 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
139. Harach HR, Williams GT, Williams ED: Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994; 25: 549-561
140. Tomoda C, Miyauchi A, Uruno T, et al: Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: clue to early detection of familial adenomatous polyposis-associated colon cancer. *World J Surg* 2004; 28: 886-889
141. Cetta F, Olschwang S, Petracci M, et al: Genetic alterations in thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: clinical implications and suggestions for early detection. *World J Surg* 1998; 22: 1231-1236
142. Jarrar AM, Milas M, Mitchell J, et al: Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2011; 253: 515-521
143. 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
144. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al: The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332: 839-847
145. Smith TG, Clark SK, Katz DE, et al: Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1739-1742
146. Marchesa P, Fazio VW, Church JM, et al: Adrenal masses in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1023-1028
147. Hughes LJ, Michels VV: Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992; 43: 1023-1025
148. Iwama T, Mishima Y: Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994; 73: 2065-2068
149. Hughes LJ, Michels VV: Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *Am J Med Genet* 1992;43:1023-1025
150. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105-11
151. 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
152. 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

153. Grover S, Syngal S: Genetic testing in gastroenterology: Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:185-196
154. 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 Gene* 2009;75:141-149
155. 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
156. 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
157. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al: The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-449
158. 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
159. Kastrinos F, Mukherjee B, Tayob N, et al: Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA* 2009;302:1790-1795
160. de la Chapelle A: The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4:233-237
161. Vasen HF, Möslein G, Alonso A: Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-362
162. 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
163. Boland CR, Troncale FJ: Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984;100:700-701
164. 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
165. Vasen HF: Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000;18: 81S-92S
166. Suter CM, Martin DI, Ward RL: Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004;36:497-501
167. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H, et al: Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:737-744
168. 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* 24;96:261-268
169. Piñol 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
170. 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
171. 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
172. 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

173. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al: Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006;130:665-671
174. 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
175. 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
176. 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
177. 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
178. 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
179. Lynch HT, Smyrk T: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer* 1996;78:1149-1167
180. Mecklin J, Sipponen P, Järvinen HJ: Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986;29:849-853
181. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al: Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998;83:259-266
182. Warthin AS: Heredity with reference to carcinoma: as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the university of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913;12:546-555
183. Lynch HT, Krush AJ: Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971;27:1505-1511
184. Park YJ, Shin KH, Park JG: Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000;6:2994-2998
185. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, et al: HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology* 2005;128:590-599
186. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al: Colon Cancer Family Registry. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:48-56
187. 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
188. Jass JR: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50:113-130
189. Hendriks Y, Franken P, Dierssen JW, et al: Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. *Am J Pathol* 2003;162:469-477
190. de Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, et al: Microsatellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:972-980

191. Polydorides AD, Mukherjee B, Gruber SB, et al: Adenoma-infiltrating lymphocytes (AILs) are a potential marker of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1661-1666
192. 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
193. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM: Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995;345:1183-1184
194. Jass JR, Stewart SM: Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992;33:783-786
195. Sankila R, Aaltonen LA, Järvinen HJ, et al: Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996;110:682-687
196. 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
197. Lynch HT, Casey MJ, Shaw TG, et al: Hereditary factors in gynecologic cancer. *Oncologist* 1998;3:319-338
198. Brown GJ, St John DJ, Macrae FA, et al: Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001;80:346-349
199. Banno K, Susumu N, Hirao T, et al: Two Japanese kindreds occurring endometrial cancer meeting new clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), Amsterdam Criteria II. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:287-292
200. Soliman PT, Broaddus RR, Schmeler KM, et al: Women with synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: do they have Lynch syndrome? *J Clin Oncol* 2005;23:9344-9350
201. Yoon SN, Ku JL, Shin YK, et al: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in endometrial cancer patients. *Int J Cancer* 2008;122:1077-1081
202. 婦人科腫瘍委員会報告：本邦における遺伝性子宮内膜癌の頻度とその病態に関する小委員会. *日産婦誌* 2009;61:1540-1542
203. Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al: Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* 1999;23:142-144
204. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al: MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001;19:4074-4080
205. Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al: The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82:223-228
206. Roupret M, Yates DR, Comperat E, et al: Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008;54:1226-1236
207. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, et al: Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160:466-470
208. Flanigan RC: Epidemiology in urothelial tumor of upper urinary tract. *Cambell-Walsh Urology* 2007; 1638-1652
209. Geary J, Sasieni P, Houlston R, et al: Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* 2008;7:163-172

210. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al: Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010;47:464-470
211. Maul JS, Warner NR, Kuwada SK, et al: Extracolonic cancers associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the Utah Population Database. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1591-1596
212. Burger M, Denzinger S, Hammerschmied CG, et al: Elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotides (EMAST) and mismatch repair gene expression in prostate cancer. *J Mol Med* 2006;84:833-841
213. Velasco A, Riquelme E, Schultz M, et al: Mismatch repair gene expression and genetic instability in testicular germ cell tumor. *Cancer Biol Ther* 2004;3:977-982
214. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP, et al: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994 ;54:1645-1648
215. 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
216. Peltomäki P: Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174-1179
217. 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
218. 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
219. Jiricny J, Nyström-Lahti M: Mismatch repair defects in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2000;10:157-161
220. 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
221. National Comprehensive Cancer network: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal screening. CSCR-8, 2008
222. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al: Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1588-1594
223. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al: Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52:1752-1755
224. Maeda T, Cannom RR, Beart RW Jr, et al: Decision model of segmental compared with total abdominal colectomy for colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1175-1180
225. Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, et al: Comparison of extended colectomy and limited resection in patients with Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2010;53:77-82
226. Arnold CN, Goel A, Boland CR: Role of hMLH1 promoter hypermethylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *Int J Cancer* 2003;106:66-73
227. Carethers JM: Racial and ethnic factors in the genetic pathogenesis of colorectal cancer. *J Assoc Acad Minor Phys* 1999;10:59-67
228. 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
229. 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

230. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al: Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 2009;29:1615-1620
231. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al: Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008;359:2567-2578
232. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130:1865-1871
233. 大腸癌研究会編: 大腸癌治療ガイドライン-医師用 2010年版, 金原出版, 東京, 2010
234. Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E, et al: Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:1093-1098
235. 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
236. 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
237. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:8-22

付録

I. 家系図の書き方・読み方の原則

家族歴聴取のポイント

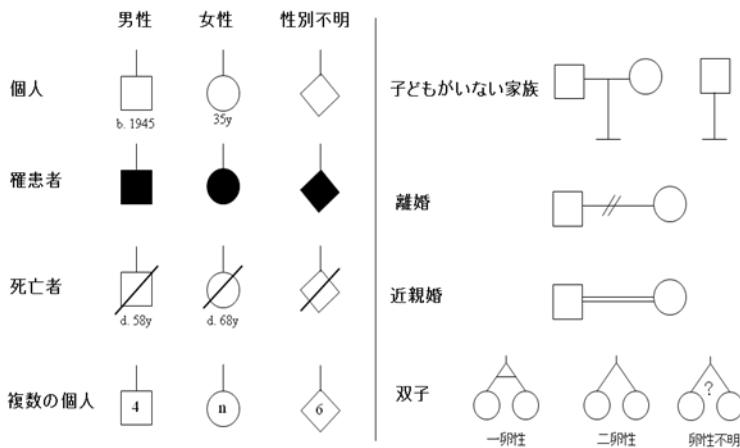
- 少なくとも3世代の情報を聴取する.
- 近親婚（いとこ婚など）がないか確認する.
- 罹患者だけでなく、非罹患者が同法（兄弟姉妹）に何人いるか確認する.
- 家系図に、聴取日、情報提供者と聴取した人の名前を記載する.
- 父方、母方を分けて評価する.

家系図記載法の概略

- 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.
- 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.

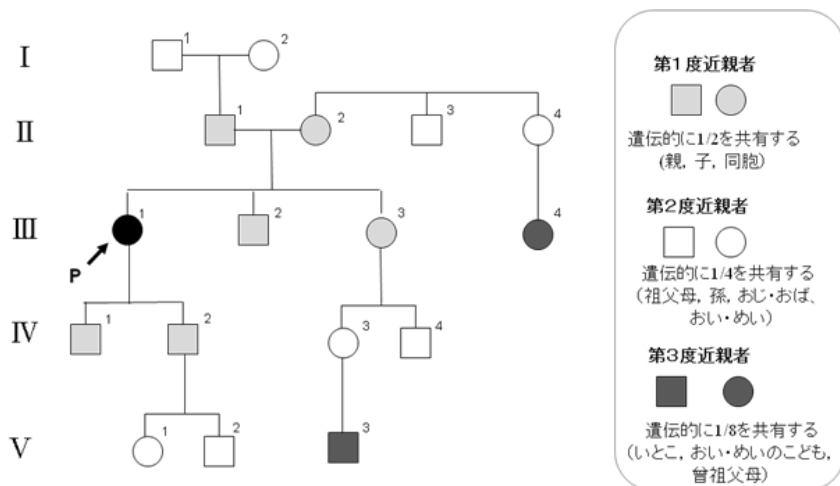
家系図の記載に用いられる記号



・同胞数を記号内部に記載することがある
 ・数が不明の場合はnを使用する
 ・健康な人のみまとめて記載し、罹患者はまどめがぬい

・各個人の記号の下には、年齢(35y)、または生まれた年(b.の後に西暦)、あるいは死亡した年齢(dの後に年齢)を記載する。

発端者からみた第1, 第2, 第3度近親者は以下に示す通りである.



II. 遺伝性大腸癌に関するサポート情報の入手法

遺伝性大腸癌の患者サポート情報としては、遺伝カウンセリング実施施設から、あるいはインターネット上で得られる情報が増えている。また、遺伝性大腸癌関連の患者会として家族性大腸腺腫症の患者会があり、リンチ症候群の患者の参加もある。

1. インターネットの情報サイト（2011年9月30日アクセス可能）

(1) 海外情報の翻訳

・NCCNガイドライン日本語版

世界の21の主要がんセンターのNPO（同盟）団体であるNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) によるガイドラインの翻訳
大腸がん

<http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/index.html>

大腸がんのスクリーニング

http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/japanese/colorectal_screening.pdf

リスク評価の高リスク症候群としてリンチ症候群／遺伝性非ポリポーシス大腸癌について、スクリーニング、診断基準、サーベイランスが記載されている。

・PDQ®日本語版（専門家向け）

米国国立がん研究所(NCI)が配信しているPDQ®日本語版
文部科学省の委託事業による情報サイト

<http://mext-cancerinfo.tri-kobe.org/>

(2) 関連学会

・日本家族性腫瘍学会

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

マイクロサテライト不安定性(MSI)検査の実施，リンチ症候群とは

<http://jsft.umin.jp/hp/msihome.html>

家族性非ポリポーシス大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性検査の実施についての
見解と要望

<http://jsft.umin.jp/hp/msirink/msi.pdf>

(3) がん・医療に関する情報サイト

・がんサポート情報センター

誤解だらけの遺伝性・家族性の大腸がん

http://www.gsic.jp/cancer/cc_15/bsc03/02.html

・ **MyMed** (マイメド株式会社)

家族性大腸腺腫症

遺伝性非ポリポーシス大腸癌

<http://mymed.jp/di/bub.html>

(4) 検査・製薬会社等の情報サイト

・ **ファルコバイオシステムズバイオ事業部**

遺伝子解析サービスの案内

DNAミスマッチ修復機構マイクロサテライト不安定性(MSI)検査

http://www.falco-genetics.com/gene_analysis/clin_gene/msi.html

遺伝子診断と遺伝カウンセリングが提供できる施設の紹介

<http://jsft.umin.jp/hp/msicontact.html>

・ **がんナビ**

大腸がんの遺伝子診断を受けたほうがよいのはどのような人ですか？

http://cancernavi.nikkeibp.co.jp/plwc/10_05.html

(5) がん専門病院等の情報サイト

・ **独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター**

遺伝性腫瘍・家族性腫瘍

<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/cancer/data/genetic-familial.html>

・ **財団法人癌研究会**

がんと遺伝

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

・ **慶應義塾大学病院医療・健康情報サイトKOMPAS**

病気を知る

リンチ症候群 (遺伝性非ポリポーシス大腸がん)

<http://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000026.html>

・ **独立行政法人四国がんセンター**

家族性腫瘍の説明

遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)

2. 書籍

・家系内の大腸がんとその遺伝

著者：岩間毅夫／数間恵子監訳2007年3月6日刊A5判240頁中山書店

ISBN：978-4-521-67741-5

在庫切れであるが、インターネットでの購入可

3. 家族大腸ポリポーシスの患者会

・ハーモニー・ライン (H.L.C大腸ポリポーシス患者友の会)

代表：土井悟

TEL 0725-32-5135 (FAXも同じ),

事務局：〒595-003 大阪府泉大津市尾井千原町3-2-304

「ハーモニー・ライン」事務局

TEL 0798-45-6370 FAX 0798-45-6373 e-mail : net@harmonylinr.com

ホームページ<http://park14.wakwak.com/~harmonyline/>

・ハーモニー・ライフ (大腸腺腫症患者, 家族および協賛者の会)

暫定事務局：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科 岩間毅夫

e-mail : iwama.med@nifty.com

ホームページ<http://homepage3.nifty.com/harmony-life/index.htm>