

症例報告

十二指腸ポリポースに対して膵温存十二指腸全摘術を施行した 家族性大腸ポリポースの1例

京都大学医学研究科腫瘍外科学

松本 卓也 長山 聡 森 章
土井隆一郎 小野寺 久 今村 正之

大腸全摘術を行った家族性大腸腺腫症 (FAP) 患者の経過観察で注意する点は、十二指腸ポリリーブ、特に発生率の高い Vater 乳頭部周辺のポリリーブの癌化である。癌化に対して膵頭十二指腸切除を余儀なくされることもあるため、予防的処置が必要とされる。今回、我々は FAP の大腸全摘術後、残存する十二指腸ポリポースに対して膵温存十二指腸切除術 (PPTD) を施行した1例を経験した。症例は40歳の男性で、FAP および併発した直腸癌に対して大腸全摘術を行った。約4か月後に明らかとなった肝転移および密生する十二指腸ポリポース (管状腺腫) に対し、肝右葉切除および PPTD (BI 再建) を施行した。術後、縫合不全、膵液漏、胆汁漏などの合併症はなく、食事摂取も良好で通常の日常生活に復帰できた。根治性や機能予後につき長期の観察と評価が必要だが、PPTD は FAP の十二指腸ポリポースに対して有効な治療法であると考えられた。

はじめに

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) における大腸ポリリーブは放置すると確実に癌化するため、多発する大腸ポリリーブに対して大腸全摘術を施行することが標準治療とされている。FAP は遺伝子変異が原因の疾患であるため、大腸病変以外にも注意を払う必要がある。特に、発生率の高い Vater 乳頭部周辺のポリリーブの癌化に対しては膵頭十二指腸切除を余儀なくされることもある^{1)~5)}。しかし、大腸全摘に加えた膵頭十二指腸切除は、侵襲の点や術後 QOL について克服する課題として残されている。近年海外では十二指腸ポリポースや多発性ガストリノーマに対して膵温存十二指腸切除術 (pancreas-preserving total duodenectomy ; 以下、PPTD と略記) が施行されるようになってきている^{2)6)~9)}。今回、我々は FAP の大腸全摘施行後十二指腸ポリポースに対して PPTD を施行した1例を経験

したので報告する。

症 例

患者：40歳、男性

主訴：便失禁

既往歴：20歳 後頭部皮下腫瘍摘出、34歳 腎結石

家族歴：各世代に FAP が発症しており常染色体優性遺伝形式をとっている (Fig. 1)。

現病歴：約6年前より便回数の増加を認めていた。平成15年4月より排便回数の急増、軟便、および黒色便に気づき、6月より腹部全体に不快感を自覚しテネスマスの状態となったため、前医を受診した。精査にて FAP と診断され、同年6月9日加療目的に当院紹介受診となった。

入院時検査成績：Hb 10.8g/dl、Hct 35.5% と軽度貧血を認めたが、生化学検査では異常所見はなかった。腫瘍マーカーは CEA 2.6ng/ml (2.5 > ng/ml) のみ軽度上昇を認めた。

大腸内視鏡 (6/27)：大腸全長にわたってポリリーブが多発し、直腸 S 状部と S 状結腸に2つの易出血性2型大腸癌を認めた。生検にてポリリーブは高

<2004年9月22日受理>別刷請求先：長山 聡
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学
医学研究科腫瘍外科学

Fig. 1 A pedigree of the patient. His mother, aunt and grandmother died of FAP at a young age. His uncle also suffered from FAP, and underwent a proctocolectomy at the age of 50 years and is currently in good health.

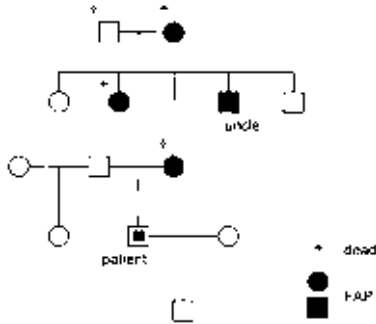
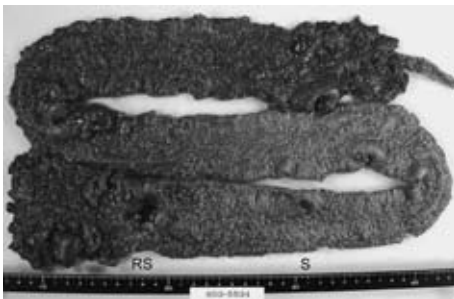


Fig. 2 The gross appearance of a resected specimen shows multiple polyps of various sizes throughout the colon and two advanced cancers at the rectosigmoid and sigmoid regions.



度異型を伴う管状腺腫，2型病変は中分化腺癌と診断された。

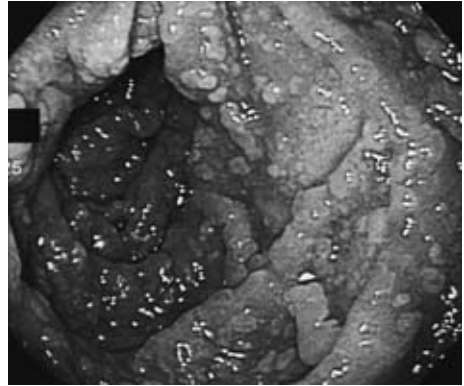
下部消化管造影 (7/2)：直腸から大腸全長に大小不同のポリープが多発し，特に直腸からS状結腸に密集していた。また，直腸S状部とS状結腸に悪性腫瘍を強く疑う隆起性病変を認めた。

その他CTでは肝転移，リンパ節転移を疑わせる所見は認めなかった。

以上より，FAPならびに進行大腸癌の診断で，7月8日手術施行した。

手術所見および術式：開腹時，RsとSのそれぞれに壁深達度SSの進行癌を1個ずつ認め，所属リンパ節では251番に転移を疑うリンパ節腫大を認めたが，腹膜播種は認めなかった。肝S7に約5

Fig. 3 Preoperative GIF screening demonstrated no polyps in the stomach, but the clustering of multiple polyps throughout the duodenum from 1cm from the anal side of the pyloric ring. Biopsies of the largest polyps showed tubular adenomas with mild to moderate atypia.



mm大の腫瘤を触知するも，腫瘤が比較的やわらかかったことと，術中USにて同定できなかったことより，外科的処置は施行せず，術後厳重にフォローアップすることとした。直腸粘膜は会陰操作にて歯状線まで完全に切除した。最終的に①大腸全摘術(直腸粘膜完全切除)，②回腸囊(Jパウチ)肛門吻合術，③回腸人工肛門造設術(双孔式)を施行した。

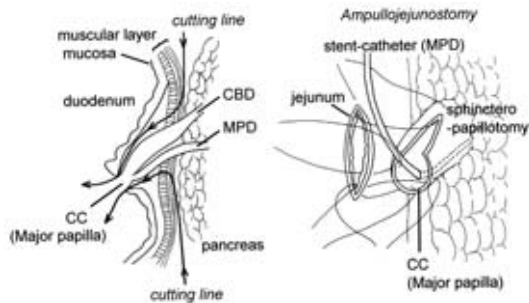
摘出標本ではRsとSに3型進行大腸癌を認め，また大腸全長にわたってポリープの多発を認めた(Fig. 2)。RsとSの癌ともに病理診断は，高分化腺癌，ss，n1(+)(No.251)，stage IIIaであった。

術後は順調に経過し軽快退院となったが，外来経過観察中，腹部USにて肝転移が疑われたため，精査加療目的で10月28日再入院となった。

SPIO(superparamagnetic iron oxide)-MRI(10/31)：T2強調画像にて肝S7に17mm大，S5/6に25mm大の高信号病変を認め，肝転移を強く疑われた。肝左葉には転移病変は明らかではなかった。

上部消化管内視鏡(11/6)：胃内にポリープを認めなかった。十二指腸では幽門輪の約1cm肛門側からポリープが多発していた(Fig. 3)。生検にてポリープは中等度異型腺腫と診断された。

Fig. 4 In order to locate the ampulla while completing the duodenectomy, a small catheter was inserted from the cut-end of the cystic duct into the duodenal cavity via the major papilla. The dissection was continued along the interface of the duodenum and the pancreas using a vessel sealing system along the cutting line shown in the figure, and the ampulla was finally transected. Following sphincter papillotomy of the major papilla, an ampullojejunostomy was constructed with interrupted absorbable sutures. An end-to-end pylorojejunostomy (Billroth-I reconstruction) was performed to retain the continuity of the upper gastrointestinal tract. CC : common channel, CBD : common bile duct, MPD : main pancreatic duct.



以上より、肝転移に対して肝右葉切除術、十二指腸ポリポーシスに対してPPTDおよび人工肛門閉鎖術を施行した。

手術所見および術式(11/11)：開腹時、大腸癌再発を疑わせる所見は認められなかった。肝のS7表面に約15mm大、S5/6に約20mm大の弾性硬の腫瘤を触知した。術中USにて左葉に明らかな腫瘍のないことを確認し、定型的肝右葉切除を施行した。トライツ靱帯より肛門側空腸に内視鏡を挿入し観察したところ、約30cmにわたってポリープの密集を認めたので、トライツ靱帯から約30cm肛門側空腸までを小腸の切除範囲とした。

術式は①人工肛門閉鎖術、②肝転移に対する肝右葉切除術、③胆嚢摘出術、④十二指腸ポリポーシスに対するPPTDを施行した。

PPTD：術前内視鏡検査にて幽門輪より肛門側1cmまではポリープが認められなかったため、幽門輪より肛門側1cmを十二指腸の口側切離線とした。胆嚢摘出後の胆嚢管断端より7Frアトムチューブを十二指腸まで挿入し、このチューブを

指標として、膵周囲の小血管を損傷しないように丁寧に結紮・切離しつつ、膵と十二指腸の間を剥離した。最終的に Vater 乳頭部の共通管を膵臓側に残して、完全に膵十二指腸間を剥離し、一方で肛門側は上述の予定切離線で空腸を切離して十二指腸および空腸を切除した。共通管の12時方向に約5mmの切開を加えた後に、主膵管開口部に7Fr膵管チューブを挿入し、膵管上皮に1針固定した。空腸をもとの十二指腸と同経路で挙上し、空腸側壁全層と共通管断端全層とを側端吻合した(Fig. 4)。術後の内視鏡検査が行いやすいように、挙上空腸断端と十二指腸切離端とを端端吻合し、Billroth I法で再建した。膵管チューブは胃壁を通して体外へ導出し、総胆管にはC-tubeを留置し胆嚢管断端より体外へ導出した。

摘出標本では、肝S7とS5/6に転移巣を認め、十二指腸、空腸では全長にポリープが多発していた(Fig. 5)。病理診断は、肝病変は転移性腺癌、ポリープは中等度異型を伴う管状腺腫であった。

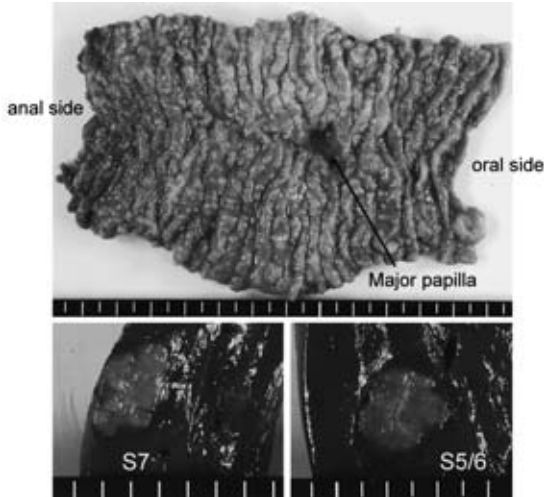
術後、縫合不全、膵液漏、胆汁漏などの合併症はなく、術後上部消化管透視でも狭窄や通過障害を認めなかった(Fig. 6)。

遺伝子解析：患者のインフォームドコンセントを得た後、患者末梢血液と摘出標本(Rs直腸癌および大腸ポリープ)から、APC遺伝子全長を対象にダイレクトシーケンス法にて変異の有無を検索した。生殖細胞変異として、エクソン3、コドン74にGAG(Glu)からGGG(Gly)へのミスセンス変異および、エクソン15、コドン1538にGAAからGAの2塩基欠失を認め、すぐ下流に終止コドンが出現しtruncated proteinが産生されると推測された。いずれもヘテロの変異であった。一方で、大腸ポリープでは上述の生殖細胞変異以外に、エクソン15、コドン1237にCAG(Gln)からTAGへのナンセンス変異(ヘテロ)を認めた。直腸癌組織では生殖細胞変異以外には新たな変異は検出されなかった。

考 察

FAPは大腸全長にわたって100個以上の腺腫がび漫性に多発し、放置すればほぼ100%癌化するという常染色体優性遺伝性疾患である。発生頻

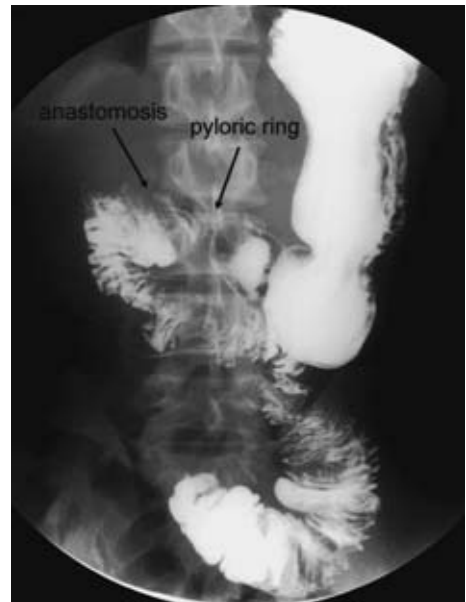
Fig. 5 The gross appearance of the resected specimen, showing the multiple polyposis throughout the duodenum. The major papilla was transected, and is shown as the central hole in the specimen. The cut surface of the liver lesions located in the S5/6 and S7 segments showed solid and firm tumors, compatible with metastatic adenocarcinoma.



度は出生1万人に1人程度とされ、染色体5q21に位置するAPC遺伝子の異常が原因である。FAPには高率に大腸癌が合併し、FAPの大腸癌累積罹患率は、40歳以上で50%が大腸癌に罹患し、60歳までに90%が罹患することが知られている¹⁾。

FAP患者において、十二指腸癌の発生率は通常の人の約200~300倍であり、大腸全摘後のFAP患者の死亡原因で最も多いものの1つは、十二指腸癌である¹⁾²⁾。したがって、大腸全摘後のFAP患者の十二指腸癌は、重要な予後規定因子と考えられるため、十二指腸ポリポーシスに対して厳重な経過観察と治療を行うことが必要である³⁾⁴⁾。十二指腸ポリポーシスに対する治療法として、①内服治療、②内視鏡的切除⁵⁾¹⁰⁾、③経十二指腸的切除術¹¹⁾¹²⁾、④膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy; 以下、PDと略記)¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾、⑤PPTD^{6)~9)}があげられる。保存的治療として非ステロイド抗炎症薬の投与は、FAP患者の上部消化管病変に対しては効果が期待できない¹⁵⁾¹⁶⁾。また、ポリポーシスは多

Fig. 6 A postoperative UGI series demonstrated satisfactory passage of the contrast medium.



発する傾向があるため内視鏡切除の適応はかなり限られ、さらに癌化率の高いVater乳頭部近辺のポリープに対しては処置後の急性膵炎などの重篤な合併症を来たしうるため推奨されない。その点、経十二指腸的切除術は、十二指腸ポリープが局限しているような症例に適応が限られるものの、良性の乳頭部周囲ポリープに対して有効な手段と考えられた。ところが、長期観察において経十二指腸的切除術後の十二指腸ポリープの再発率は高く、また再発時には癌化していることも少なからずあるためFAP患者では適切な治療法とは言いがたい²⁾¹¹⁾¹²⁾。PDとPPTDを比較すると、PDでは切除の必要のない膵頭部を切除しなければならず、その結果、胆管と膵管との再建が必要であり術後合併症のリスクが高くなりうることから、良性ポリープの場合はPPTDのほうがより理論的な術式であると考えられる⁸⁾。手技的にはPPTDの方がPDよりも一見煩雑そうに思えるが、vessel sealing system (LigaSure)などを効果的に用いることで比較的安全に手術を遂行することができる。当科では本症例以外にも十二指腸のガストリノーマ症例などに計4例のPPTDを行ったが、

すべて術後順調に経過し、また海外の報告でも重篤な合併症は報告されていない^{2)6)~9)}。したがって、十二指腸に発生した腫瘍の外科的切除については、腫瘍が①良性である、②放置すると高頻度に悪性化する可能性がある、③内視鏡切除が困難である、という条件を満たす場合にはPPTDを考慮すべきであろう。FAP患者の多発性ポリポシス、内視鏡的切除不能な孤立性・巨大絨毛腺腫、多発性ガストリノーマ、MALTリンパ腫などがPPTDの良い適応であると思われる。

本症例は肝転移を来したことより予後規定因子は肝転移であることが明らかであった。そのため肝転移との同時切除の是非が問題となる。この点に関しては患者と十分な話し合いを重ね、①頻回の内視鏡によるフォローアップの問題、②再度の手術を敬遠したいこと、③乳頭領域癌が進行すれば臍頭十二指腸切除を余儀なくされることなどを鑑み、またこれまでの経験からPPTDは比較的低位侵襲で安全に行うことができることを熟慮して肝切除とPPTDを併施することにした。PPTDを行う時期に関しては、Sarmientoら²⁾の報告ではFAP患者において大腸全摘を施行した後、平均して20-30年後にPPTDを施行している。しかしわれわれは大腸全摘術後5年後に発生した乳頭部癌に対して臍頭十二指腸切除を行った症例も経験している。確かにFAP患者の十二指腸ポリポシスは放置すればほぼ100%癌化するにしても、大腸ポリポシスに比べ早期に癌化することは少ないと思われ、長期間の経過観察が可能とも考えられる¹⁷⁾。しかしながら、上述のようにPPTDは特殊な術式ではなく、安全性の高い術式であることを考慮すれば、大腸全摘後に時期を選んで比較的早期に手術を計画しても良いと考えている。今後根拠性や機能予後につき長期の観察と評価が必要であるが、PPTDはFAPの十二指腸ポリポシスに対して極めて有効な治療法であると思われる。

今回検出されたAPC遺伝子の生殖細胞変異のうち、truncated proteinを産生するエクソン15、コドン1538における欠失変異が本症例のFAP発症に寄与していると考えられた。コドン

1538は遺伝子変異の多い領域(Mutation Cluster Region)であるコドン1309から1550内に含まれ、またコドン1403から1578までの領域内に変異を持つ患者ではデスマイド腫瘍が高頻度に合併することが知られている¹⁸⁾。本症例では、青年期の後頭部皮下腫瘍はデスマイドであった可能性がある。大腸ポリープでは、生殖細胞変異以外に新たに検出されたエクソン15でのナンセンス変異により両アレル由来のAPCが機能を喪失し、ポリープ化したと考えられる。直腸癌組織では生殖細胞変異以外には新たな変異は検出されなかったため、コドン1538に変異のないアレルはエピジェネティックな作用により、蛋白発現が抑制されているのではないかと推測している。

文 献

- 1) Imawa T, Mishima Y, Utsunomiya J : The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. *Ann Surg* **217** : 101-108, 1993
- 2) Sarmiento JM, Thompson GB, Nagorney DM et al : Pancreas-sparing duodenectomy for duodenal polyposis. *Arch Surg* **137** : 557-562, 2002
- 3) Bulow S, Bjork J, Christensen IJ et al : Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* **53** : 381-386, 2004
- 4) Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD et al : Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis : results of a 10 year prospective study. *Gut* **50** : 636-641, 2002
- 5) Soravia C, Berk T, Haber G et al : Management of advanced duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* **1** : 474-478, 1997
- 6) Cappel WH, Jarvinen HJ, Bjork J et al : Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* **90** : 705-710, 2003
- 7) Chung RS, Church JM, vanStolk R : Pancreas-sparing duodenectomy : Indications, surgical technique, and results. *Surgery* **117** : 254-259, 1995
- 8) Tsiotos GG, Sarr MG : Pancreas-preserving total duodenectomy. *Dig Surg* **15** : 398-403, 1998
- 9) Kalady MF, Clary BM, Tyler DS et al : Pancreas-preserving duodenectomy in the management of duodenal familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* **6** : 82-87, 2002
- 10) Alarcon FJ, Burke CA, Church JM et al : Familial

- adenomatous polyposis. Efficacy of endoscopic and surgical treatment for advanced duodenal adenomas. *Dis Colon Rectum* **42** : 1533—1536, 1999
- 11) Penna C, Bataille N, Balladur P et al : Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* **85** : 665—668, 1998
 - 12) Farnell MB, Sakorafas GH, Sarr MG et al : Villous tumors of the duodenum : reappraisal of local vs extended resection. *J Gastrointest Surg* **4** : 13—21, 2000
 - 13) Causeret S, Francois Y, Griot JB et al : Prophylactic pancreaticoduodenectomy for premalignant duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* **13** : 39—42, 1998
 - 14) Ruo L, Coit DG, Brennan MF et al : Long - term follow-up of patients with familial adenomatous polyposis undergoing pancreaticoduodenal surgery. *J Gastrointest Surg* **6** : 671—675, 2002
 - 15) Nugen tKP, 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* **80** : 1618—1619, 1993
 - 16) Debinski HS, Trojan J, Nugent KP et al : Effect of sulindac on small polyps in familial adenomatous polyposis. *Lancet* **345** : 855—856, 1995
 - 17) Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ : Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* **1** : 1149—1151, 1988
 - 18) 田中和郎 : 家族性大腸癌と APC 遺伝子. *遺伝子医* **3** : 422—426, 1999

Surgical Treatment for Duodenal Polyposis by Pancreas-preserving Total Duodenectomy in Familial Adenomatous Polyposis

Takuya Matsumoto, Satoshi Nagayama, Akira Mori,
Ryuichiro Doi, Hisashi Onodera and Masayuki Imamura
Surgery and Surgical Basic Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Duodenal adenomas occur frequently in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) . Similar to colorectal polyps, duodenal adenomas, especially those in periampullary regions, may become malignant and duodenal adenocarcinoma is a major cause of death in patients who have had previous proctocolectomy. Although prophylactic pancreaticoduodenectomy is a treatment option, pancreas-preserving total duodenectomy (PPTD) is less radical and safer. This approach is advocated because the normal pancreas should be spared if at all possible. A 40-year-old man with FAP underwent total colorectal resection for profuse adenoma and concomitant rectal cancer. Four months after surgery, metastatic lesions were evident in the liver and diffuse duodenal polyposis was also noted. We conducted right lobectomy for liver metastases and prophylactic PPTD reconstructed by the Billroth-I method for the diffuse duodenal polyposis. The postoperative course was uneventful, and free of suture failure, pancreatic fistulas, and bile leakage. The patient could eat satisfactorily and returned to daily life without sequelae. PPTD is a theoretically optimal procedure for resectioning benign, profuse duodenal adenomas and, with the introduction of vessel sealing, can be done safely without major intraoperative problems. Although it is necessary to follow these patients up long-term to fully assess the completeness of tumor removal using PPTD and to rule out postoperative problems, we conclude that PPTD is an effective treatment for duodenal polyposis in FAP patients.

Key words : familial adenomatous polyposis, duodenal polyposis, pancreas-preserving total duodenectomy
[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 243—248, 2005]

Reprint requests : Satoshi Nagayama Surgery and Surgical Basic Science, Graduate School of Medicine,
Kyoto University
54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted : September 22, 2004