

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 28 年 8 月 22日

審査委員	主 査	鈴木 康之 <span style="float: right;">(印)</span>		
	副主査	舛形 尚 <span style="float: right;">(印)</span>		
	副主査	辻 晃仁 <span style="float: right;">(印)</span>		
願 出 者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	09D745	氏名	谷内田 達夫
論 文 題 目	Characteristics and clinical outcomes of duodenal neoplasia in Japanese patients with familial adenomatous polyposis.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

(論文要旨)

[背景]

家族性大腸腺腫症(Familial Adenomatous Polyposis: FAP)は遺伝性大腸癌の一つであり、多発性大腸腺腫を主徴とする常染色体優性遺伝疾患でAPC遺伝子の変異を原因とされている。FAPは、大腸癌以外にも消化管や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ことが知られている。例えば、胃底腺ポリポース、十二指腸ポリポース(多発腺腫)、デスマイド腫瘍、皮下の軟部腫瘍・骨腫などがある。FAPの死因の大部分(61-69%)を占める大腸癌を除くと、十二指腸癌(乳頭部を含む)はデスマイド腫瘍に次いで多く、FAP患者の死因の約3%を占めると報告されている。

しかし本邦でのFAP患者において、十二指腸病変に関して、臨床経過および治療に関する検討は少なく、今回その臨床像について検討した。

[対象および方法]

対象は、臨床的にFAPと診断され、1997年から2014年までに国立がん研究センター中央病院で上部消化管内視鏡検査(EGD)が施行された77例とした。患者背景、十二指腸病変の内視鏡診断、治療成績、Spigelman病期分類、長期経過について検討した。

[結果]

FAP症例(77例)の患者背景は男性50例、女性27例で、初回EGD時の年齢は40±14歳(mean±SD)であった。

FAP77例のうち、十二指腸病変が見られたのは51例(66%)であり、うち4例は乳頭部に局限していた。本検討では、十二指腸乳頭部にのみ病変が局限する4例を除いた47例を対象とした。初回診断時に腺腫と診断されたのは39例で、1例は癌および腺腫の同時多発例であり、7例は経過観察中に新たに出現を認めた。腺腫46例のうち9例にEMRが施行され、残りの37例は経過観察された。

EMRを施行した9例のうち2例はEMR後に、十二指腸下行脚の他部位に癌が検出され、再度EMRを施行したが、そのうち1例はその1年後に直腸癌およびその肝転移で死亡した。その他の7例は、治療適応となる十二指腸病変の再発はみられなかった。

経過観察された37例のうち、3例に癌が検出され、1例はEMRが施行され、2例は患者都合により経過観察が選択された。

長期経過の検討では、十二指腸病変を有する症例の検討(観察期間中央値10.0年)では、生存は45例(96%)、直腸癌・肝転移による死亡が1例、小腸癌に対する化学療法に対する治療関連死が1例であった。いずれも十二指腸病変が死因となるような症例は認めなかった。

本検討で、初回指摘時のSpigelman病期は、0期33例、I期0例、II期12例、III期20例、IV期8例であり、経過観察中にIV期では8例のうち4例(50%)で癌が認められた。

#### [考察]

十二指腸腺腫はFAP患者の30-90%に認められ、腺腫有病率は40歳を過ぎると高くなり、最終的には90%に達するとされる。本検討では、FAP77例のうち十二指腸病変を有するのは51例(66%)であり、同様な割合でみられた。

既報では、平均3-6年の経過観察で十二指腸病変が増加傾向を示したという報告が散見されるが、本検討でも十二指腸腺腫の経過観察中に癌が検出されたのは4例であった。しかしながら、十二指腸癌が死因となる症例はみられず、定期的に検査および適切な治療を行っていれば、FAP患者において十二指腸病変は予後増悪因子にはならないと考えられる。

十二指腸腺腫の発育は極めて緩徐だが、その指標のひとつとしてSpigelman分類が知られている。本検討では、IV期と診断された症例の50%が、のちに癌の発生を認めており、Spigelman病期分類の有用性が同様に示唆された。

#### [結論]

本検討では、十二指腸病変による死亡例はなく、定期的なEGDとそれに基づく適切な治療を行えば、十二指腸腺腫および癌がFAP患者の予後を増悪させる因子にはならないと考えられた。また、Spigelman分類による重症度診断は、十二指腸腺腫を経過観察していくうえで有用であることが示唆された。

本学位論文は家族性大腸線維腫症の十二指腸病変51症例に対して、約10年の観察期間から内視鏡診断、治療成績、Spigelman病期分類、長期経過について研究したもので、症例数も多く、重要な治見が得られている興味深い研究である。

平成28年8月22日に開催された学位論文審査会では、主査、副主査、指定討論者から、以下のような質問があった。

- 観察期間や定期検査のintervalに関する国内外の違いについて
- 観察期間中の病変の進行について
- Spigelman 分類のIV期の治療法についてのrecommendationに関して
- 本疾患における癌病変の転移に関する遺伝子変異について
- 本疾患に関する国内での他の研究について
- 本疾患の国内での大規模調査の有無に関して
- 本疾患の遺伝子検査について

上記の質疑に対し谷内田達夫氏は適切に対応し、同氏が主動した研究であることが確認された。以上より、谷内田達夫氏は医学の領域において研究者として自立し、独創的な研究活動を行うに必要な研究能力とその基礎となる学識を備えた研究者であると判断し、主査・副主査の3名全員一致で合格と判定した。

掲載誌名	Journal of Clinical Gastroenterology			第	巻	第	号
(公表予定) 掲載年月	2016年 6 月	出版社(等)名	Walters Kluwer				

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。