

論 文 内 容 要 旨

題目 Colorectal carcinoma occurring via the adenoma-carcinoma pathway in patients with serrated polyposis syndrome

(鋸歯状ポリポーシス症候群における adenoma-carcinoma pathway による発癌)

著者 Fumika Nakamura, Yasushi Sato, Koichi Okamoto, Yasuteru Fujino, Yasuhiro Mitsui, Kaizo Kagemoto, Tomoyuki Kawaguchi, Hiroshi Miyamoto, Naoki Muguruma, Tomoko Sonoda, Koichi Tsuneyama, Tetsuji Takayama

令和4年2月23日発行 Journal of gastroenterology
第57巻 第4号 286 ページから 299 ページに発表済

内容要旨

従来、大腸癌の発生経路として、腺腫から発生する adenoma-carcinoma pathway と腺腫を経ない de novo 発癌がよく知られている。しかし、最近 鋸歯状ポリープから発生する serrated-neoplasia pathway の存在が報告され注目されている。一方、鋸歯状ポリポーシス症候群 (Serrated polyposis syndrome; 以下 SPS) は、鋸歯状ポリープである鋸歯状病変 (sessile serrated lesion; 以下 SSL)、古典的鋸歯状腺腫及び過形成性ポリープを多発する症候群であり、しばしば大腸癌を合併することが報告されている。しかし、SPS の発癌リスクや危険因子は十分に解明されておらず、発癌の分子機序の詳細も不明である。そこで本研究では、SPS の発癌リスクや危険因子を調べるとともに、その発癌の分子機序を検討した。

WHO 2019 の SPS 診断基準に従い、当院で SPS と診断した 44 症例を対象とした。男女比 30/14、年齢中央値は 62 (35-79) 歳であった。大腸内視鏡検査では合計 956 個のポリープを認め、そのうち過形成性ポリープ 642 個 (67%)、SSL 204 個 (21%)、古典的鋸歯状腺腫 10 個 (1%) であり、腺腫は 100 個 (11%) 認められた。各ポリープの中央値は過形成性ポリープ 10.5 個 (IQR 2.75-23)、SSL 4.0 個 (2.0-6.0)、古典的鋸歯状腺腫 0 個 (0-0) であり、腺腫は 1 個 (0-3.3) であった。SSL は近位大腸に、過形成性ポリープは遠位大腸に好発していた。大腸癌の合併率は 41% (18/44) であり、男女比 12/6、大腸癌診断時の年齢中央値は 62 (36-74) 歳 であった。次いで、19 病変の大腸癌組織を用いて

様式(8)

adenomatous polyposis coli (APC)、RAS、BRAF、tumor protein p53 (TP53) 遺伝子、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability; MSI) などの遺伝子異常を解析した。その結果、BRAF 変異/MSI 陽性、BRAF 変異/TP53 変異 (蓄積) などの serrated-neoplasia pathway に特徴的な遺伝子異常を呈する癌が 5 病変認められた。一方、APC 変異/RAS 変異/TP53 変異などの adenoma-carcinoma pathway に特徴的な異常を呈する癌が 11 病変認められた。残りの 3 病変は分類不能であった。adenoma-carcinoma pathway による大腸癌の多くは左側結腸に存在し、serrated-neoplasia pathway による大腸癌の多くは右側結腸に認められた ($p < 0.05$)。すなわち、SPS 症例において右側結腸では主に SSL から発癌する serrated-neoplasia pathway が、左側結腸では腺腫から発生する adenoma-carcinoma pathway が重要な発癌経路と考えられた。SPS 症例における発癌リスクの単変量解析では、腺腫の存在がリスク因子として同定された。

以上より、SPS における大腸癌の合併率は 41% と高率であった。SPS に合併した大腸癌の半数以上に adenoma-carcinoma pathway の発癌を認め、大腸癌の部位や各種ポリープの分布と発癌経路との相関が示唆された。SPS においても、腺腫は大腸癌の危険因子であることが示唆された。