

201510070A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 秀樹

平成 28 年 (2016) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 秀樹

平成 28 年 (2016) 年 5 月

目 次

| | |
|--|----|
| I. 総括研究報告 | |
| 消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究 | 1 |
| 石川秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学 | |
| (資料) 指定難病の検討資料「Peutz-Jeghers 症候群」 | |
| 指定難病の検討資料「家族性大腸腺腫症」 | |
| 指定難病の検討資料「Cowden 症候群」 | |
| 指定難病の検討資料「若年性ポリポーシス症候群」 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. Peutz-Jeghers 症候群の診断基準、重症度分類の提案 | 42 |
| 松本主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 | |
| 2. Gardner 症候群に関する研究 | 45 |
| 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 | |
| 3. 腺腫性ポリポーシス | 49 |
| 田中信治 広島大学病院内視鏡診療科 | |
| 4. Cowden 症候群に関する研究 | 58 |
| 高山哲治 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科 | |
| 5. 若年性ポリポーシス症候群の診断基準・重症度判定基準(案)作成とその課題 | 60 |
| 山本博徳 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門 | |
| III. 公開シンポジウムプログラム | 63 |
| (2016年1月31日開催) | |
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 65 |
| V. 研究成果の刊行物・別刷 | 73 |

I. 総括研究報告

消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究

研究代表者： 石川秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学 特任教授

研究要旨

本研究の目的は、客観的な指標に基づく疾患概念が不十分な消化管良性多発腫瘍好発疾患（Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス、腺腫性ポリポーシス、Gardner 症候群など）について、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確立し、これら疾患の医療水準の向上を目指すことである。

そのために、27年度は国内外の論文レビューを行い、科学的根拠を集積・分析し、診断基準・重症度分類案を作成した。それらの情報をホームページに開示し、研究者や患者、一般市民が閲覧することを可能とした。

さらに市民公開シンポジウムを開催し、患者、患者会、一般市民、研究者、医療関係者に情報を公開するとともに、現場での実態を把握した。

研究分担者

松本主之 岩手医科大学内科学講座
消化器内科消化管分野 教授
石田秀行 埼玉医科大学総合医療センター
消化管外科・一般外科 教授
田中信治 広島大学病院内視鏡診療科
教授
高山哲治 徳島大学大学院医歯薬学研究部
消化器内科 教授
山本博徳 自治医科大学内科学講座
消化器内科学部門 教授

A. 研究目的

本研究の目的は、客観的な指標に基づく疾患概念が不十分な消化管良性多発腫瘍好発疾患（Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス、腺腫性ポリポーシス、Gardner 症候群など）について、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確

立し、これら疾患の医療水準の向上を目指すことである。

B. 研究方法

消化管良性多発腫瘍好発疾患のうち、下記の5疾患について、各疾患の専門家を集め、国内外の論文を収集し、レビューを行い、それらの情報より、日本人に適した客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類案を作成する。

- (1) 若年性ポリポーシス
- (2) Peutz-Jeghers 症候群
- (3) Cowden 症候群
- (4) 腺腫性ポリポーシス
- (5) Gardner 症候群

さらに市民公開シンポジウムを開催し、患者、患者会、一般市民、研究者、医療関係者に情報を公開するとともに、現場での実態を把握する。

(倫理面への配慮)

本研究は論文レビューなどが主体で、患者個人情報扱うことはないが、市民公開シンポジウムなどでは、患者個人や患者会関係者も参加するため、それらの参加者名簿や、写真などは十分注意して取り扱い、個人や家系が同定される形ではいかなる場合も公表しない。

C. 研究結果

そのために、27年度は国内外の論文レビューを行い、科学的根拠を集積・分析し、診断基準・重症度分類案を作成した。その成果は、各分担研究者の報告書に記した。

これらの情報をホームページに開示し、研究者や患者、一般市民が閲覧することを可能とした。

さらに市民公開シンポジウムを開催し、患者、患者会、一般市民、研究者、医療関係者に情報を公開するとともに、現場での実態を把握した。

D. 考察

これらを作成するにあたって参考にした資料はほとんどが海外のものであり、国内からの報告はかなり少なく、日本人に適した診断基準・重症度分類になっているか否かについては、さらに検証をする必要があると考える。そのためにも、極めて稀なこれら疾患の実態を正確に把握するために、登録システムを構築することが急務と考える。

E. 結論

各疾患の国内外の論文を収集し、各疾患の診断基準と重症度分類案を作成した。

今後、関連学会とも連携しつつ、これらの案の完成度を高め、引き続きこれら疾患の医療水準の向上を目指すとともに、各疾患のレ

ジストリの構築も急ぐべきと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa H, Mutoh M, Iwama T, Suzuki S, Abe T, Takeuchi Y, Nakamura T, Ezoe Y, Fujii G, Wakabayashi K, Nakajima T, Sakai T. Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy* 48:51-5. 2016

2. Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, Tonai Y, Matsuura N, Ezoe Y, Ishihara R, Tomita Y, Iishi H. Feasibility of Cold Snare Polypectomy for Multiple Duodenal Adenomas in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2016 Epub

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

指定難病の検討資料

(病名)Peutz-Jeghers 症候群

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

なし

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい

Peutz-Jeghers 症候群

④主として関係する学会

日本消化器病学会

⑤その他関係する学会

日本消化器内視鏡学会、日本家族性腫瘍学会、日本消化器外科学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、
○割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (悪性腫瘍の高リスクと考えられる)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

- a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされる
こともある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(e,f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
d.生活習慣が原因とされている
e.原因不明または病態が未解明
f.検討中、定まった見解がない
(混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が○倍
になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (STK11(LKB1)遺伝子異常との関連が示唆されている)

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか

答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のい

れに該当するか 答(c)

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計: 人

根拠となった調査: _____

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。

根拠となった検索: (医中誌などで) ○年～○年の検索で合計○例の報告

c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名：〇〇学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名：〇〇の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（内科, 95(6), 2005:消化管ポリポーシスの診断基準・病型分類・重症度に掲載）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答（遺伝子の特定、消化管内視鏡所見）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

Peutz-Jeghers 症候群

○ 概要

1. 概要

食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポースと口唇、口腔、指趾の色素沈着を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。

2. 原因

第 19 番染色体短腕に存在する癌抑制遺伝子 STK-11(LKB-1)の異常との関連が示唆されている。

3. 症状

口唇、口腔、指趾などに 1-5mm ほどの色素斑が認められる。消化管に多発するポリープによる腸重積、出血により腹痛、血便が認められる。

4. 治療法

根治のための治療法はない。過誤腫性ポリープによる腸重積や腫瘍性病変の摘除には外科的切除が一般的であるが、近年ダブルバルーン小腸内視鏡の普及により深部小腸ポリープの摘除が可能になった。

腸重積や癌の予防目的に 10mm 以上のポリープに対しては内視鏡摘除が望ましい。

5. 予後

腸重積は治療しない場合、致死的なことがある。

消化管を含め他臓器癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦では 600~2,400 人と推定

2. 発病の機構

未確立(STK11(LKB1)遺伝子異常との関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(内視鏡的摘除が期待される)

4. 長期の療養

必要(再発性に経過するため)

5. 診断基準

あり(Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet. 1997; 34: 1007-11.)

6. 重症度分類

なし。

情報提供元

「a group of European experts」

Beggs AD, Latchford AR, Vasen H, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010 Jul;59(7):975-86.

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究班」

代表者 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 特任教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

<診断基準(案)>

Definite、Probable を指定難病の対象とする。

Peutz-Jeghers 症候群の診断基準

A 症状

1. 口唇、口腔、指趾などに 1-5mm ほどの色素斑
2. 消化管多発ポリープによる腹痛、血便
3. 消化管、膵、乳腺、卵巣、子宮、精巣、肺などの悪性腫瘍による症状

B 検査所見

1. 画像所見: 食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポーシス
2. 病理所見: 上皮の過形成と粘膜筋板の樹枝状増生

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性大腸腺腫症、若年性ポリポーシス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポーシス、serrated polyposis、Cronkhite-Canada 症候群

D 遺伝学的検査

1. STK11(LKB1)遺伝子の変異

E 家族歴

1. 近親者の Peutz-Jeghers 症候群の罹患

<診断のカテゴリー>

Definite:

- [1]Aの項目 1+Bの2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [2]Aの項目 1+E を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [3]Bの2項目+E を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [4]Bの2項目を2カ所以上で認められCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [5]Bの2項目+D を満たすもの

Probable:

- [1]Aの項目 1+D を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [2]Aの項目 2、3+D を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの項目 3+D を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

家族性大腸腺腫症における十二指腸腺腫の重症度分類(Spigelman分類)に準じて消化管ポリープの程度により重症度分類を行う。

この重症度分類によらず、前述の Definite、Probable を指定難病の対象とする。

①数(1-4個:1点、5-20個:2点、21個以上:3点)

②大きさ(1-4mm:1点、5-10mm:2点、11mm以上:3点)

③組織型(過誤腫:1点、腺腫:2点、癌:3点)

①～④合計 0点:stage 0, 1～2点:stage I, 3～5点:stage II, 6～7点:stage III, 8～9:stage IV

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

指定難病の検討資料

(病名)家族性大腸腺腫症

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

familial adenomatous polyposis, adenomatosis coli, 大腸腺腫性ポリポーシ

ス、家族性腺腫性ポリポーシ

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい

家族性大腸腺腫症

④主として関係する学会

日本消化器病学会

⑤その他関係する学会

日本消化器内視鏡学会、日本家族性腫瘍学会、日本消化器外科学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

- a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、
○割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (悪性腫瘍の高リスクと考えられる)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

- a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされる
こともある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(e,f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
d.生活習慣が原因とされている
e.原因不明または病態が未解明
f.検討中、定まった見解がない
(混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

- a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が○倍
になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (80%は APC 遺伝子に病的変異を認める。それ以外には MUTYH 遺伝子、POLE 遺伝

子, POLD1 遺伝子の異常を認める場合もある)

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか

答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のい

れに該当するか 答(a)

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる
本邦における患者数の推計： 約 7,000 人

根拠となった調査：Murata M, et al., Frequency of adenomatosis coli in Japan. 人類遺伝誌 1981; 26: 19-30

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。

根拠となった検索：(医中誌などで)〇年～〇年の検索で合計〇例の報告

c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名：大腸癌研究会；「遺伝性大腸癌診療ガイドライン,2012年度版、大腸癌研究会編集」）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名：〇〇の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答()

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。