

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、若年性ポリポース、腺腫性ポリポース、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、若年性ポリポース、腺腫性ポリポース、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) 若年性ポリポース
- (2) Peutz-Jeghers 症候群
- (3) Cowden 症候群
- (4) 腺腫性ポリポース
- (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

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

別名がある場合は全て記載して下さい

なし

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

主として関係する学会

日本消化器病学会

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

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)

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 ()

「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)

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)

「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。

「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

「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

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： 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： 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:消化管ポリポーススの診断基準・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）。

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ジス
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、若年性ポリポージス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポージス、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。

数 (1-4 個:1 点、5-20 個:2 点、21 個以上:3 点)

大きさ (1-4mm:1 点、5-10mm:2 点、11mm 以上:3 点)

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

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

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

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

主として関係する学会

日本消化器病学会

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

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)

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 ()

「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)

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)

「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。

「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

「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) 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

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： 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)。

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。

家族性大腸腺腫症

概要

1. 概要

FAP の診断基準は、大腸に良性腫瘍である腺腫を 100 個以上認めることである。多くが常染色体優性遺伝形式を示し、原因遺伝子の一つとして APC 遺伝子が見つまっているが、発症機序の詳細は、未だ不明である。大腸癌、胃癌、十二指腸癌の高危険度群であるが、良性腫瘍であるデスマイドによる圧排症状や、腺腫や胃底腺ポリープによる貧血や腹痛、低蛋白血症、大腸癌に対する予防的大腸全摘術後の排便機能障害、腸閉塞などによる永続的な障害を伴う。

2. 原因

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。

3. 症状

大腸腺腫は必ず多発し、数百個から 1 万個を越えるものまでである。ポリープの増大により、腹痛や貧血を呈する。大腸癌の発生は 20 歳頃から見られ、40 歳代ではほぼ 50%、放置すればほぼ全員が大腸癌になる。胃にも 55～74%の確率で胃底腺ポリープや胃腺腫、胃癌を認める。十二指腸には 86～100%の確率で腺腫を認め、一般の人に比べ格段(10 倍から 200 倍)に十二指腸癌の発症も高い。

デスマイド腫瘍(浸潤性に発育する難治な良性腫瘍)が 8～20%と高率に発生し、水腎症、血管、神経圧排症状などを呈し、治療に難渋することが多い。

甲状腺癌、副腎腫瘍、肝芽腫等々も一般の人々と比較して何倍も腫瘍を発生しやすい体質を持つ。

4. 治療法

根治のための治療法はない。大腸癌発生予防のために、20 歳前後で大腸全摘術が勧められている。比較的大腸ポリープの少ない患者に対しては、多数のポリープに対して内視鏡的にポリープ摘除することも試みられている。胃癌や十二指腸癌に対しては、頻回の内視鏡検査による早期発見が試みられているが、その有効性はまだ確立していない。

デスマイドについては、外科的治療や非ステロイド系抗炎症剤、ホルモン治療、化学療法などが試みられているが、まだ、確立した治療法はない。

5. 予後

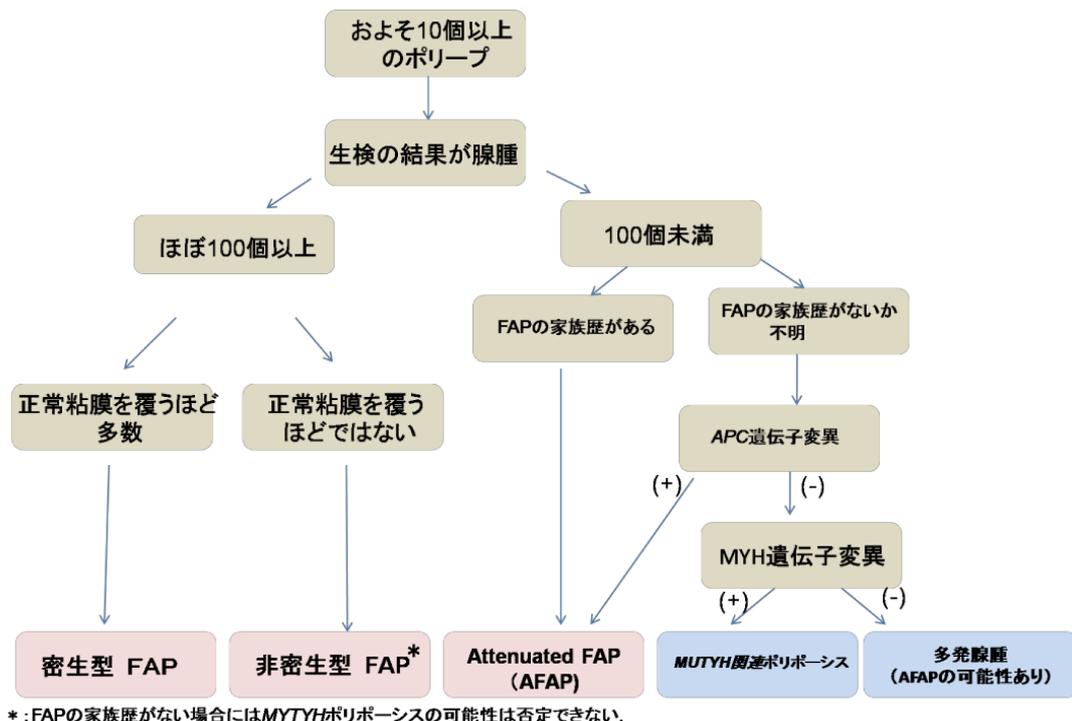
大腸、胃、十二指腸、甲状腺などにおける癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。

コントロール困難なデスマイドにより死亡することもある。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
本邦では約 7,000 人と推定 (1/17,400)
2. 発病の機構
未確立(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)
3. 効果的な治療方法
未確立(大腸癌予防には予防的大腸全摘術が行われるが、根本的治療法は確立していない。好発するデスマイドについての治療法は確立していない)
4. 長期の療養
必要(デスマイド、複数臓器における発癌は再発性に経過するため)
5. 診断基準
あり(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」.)

図 2 FAP 診断のフローチャート



6. 重症度分類
あり(大腸ポリポーシスに対しては密生型と非密生型に分類、十二指腸ポリポーシスに対しては Spigelman 分類、腹腔内デスマイド腫瘍に対しては Church らの分類)

情報提供元

「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」.

「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 >

「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」における家族性大腸腺腫症診断基準に合致した者を指定難病の対象とする。

家族性大腸腺腫症の診断基準

A 臨床的診断

以下の1.または2.に合致する場合は家族性大腸腺腫症と診断する。

4. 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。
5. 腺腫の数は 100 個に達しないが家族性大腸腺腫症の家族歴を有する(大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

B 遺伝子診断

APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合には家族性大腸腺腫症と診断する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

若年性ポリポージス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポージス、serrated polyposis、Cronkhite-Canada 症候群

< 診断のカテゴリー >

Definite:

[1]Aの項目のいずれかを満たすか、またはBの項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

大腸ポリポージス、十二指腸ポリポージス、腹腔内デスマイドは下記の重症度分類を用いる。

この重症度分類によらず、前述の Definite は指定難病の対象とする。

1) 大腸ポリポージス

密生型と非密生型に分類する。

2) 十二指腸ポリポージス

重症度分類 (Spigelman 分類) を用いる。

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年毎の内視鏡検査
I	1-4	2-3年毎の内視鏡検査
II	5-6	1-3年毎の内視鏡検査
III	7-8	6-12ヵ月毎の内視鏡検査
IV	9-12	<ul style="list-style-type: none"> ・6-12ヵ月毎の内視鏡検査(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

3) デスマイド腫瘍

Gardner 症候群におけるデスマイド腫瘍の重症度分類

Grade 1	腹腔外のみ発生, 最大径<10 cm, 単発.
Grade 2	腹腔外のみ発生, 最大径 \geq 10 cm, 個数は問わない.
Grade 3A	後腹膜および,あるいは腸間膜に発生, 最大径<10cm, 個数は問わない, 腸管閉塞, 水腎症いずれの所見もなし.
Grade 3B	(1) 後腹膜および,あるいは腸間膜に発生. 最大径 \geq 10cm, 個数は問わない, 腸管閉塞, 水腎症, 血管閉塞いずれの所見もなし. (2)後腹膜および,あるいは腸間膜に発生, 最大径, 個数は問わない, 腸管閉塞症状(不完全), 水腎症, いずれかを満たす.
Grade 3C	後腹膜および,あるいは腸間膜に発生, 最大径, 個数は問わない. 腹腔内全体を占拠しない. 腸管の完全閉塞を認める.

Grade 4	(1)瘻孔形成(腸管-デスマイド, デスマイド-皮膚, 等)やこれらに伴う広範な膿瘍形成, あるいは腹壁し開. (2)腹腔内全体を占拠する.
---------	---

腹腔外と腹腔内のデスマイド腫瘍を合併している場合, 腹腔内デスマイド腫瘍の重症度で評価する.

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) **Cowden 症候群**

一、指定された疾病の病名等に関する資料

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

別名がある場合は全て記載して下さい

Cowden 病、カウデン病、多発性過誤腫症候群、PTEN hamartoma tumor syndrome, multiple hamartoma syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome,

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

Cowden 症候群

主として関係する学会

日本消化器病学会

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、日本皮膚科学会

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

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 (**高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することもある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが 25～35%、甲状腺癌が10%前後、子宮体癌が5～10%程度とされる。全体で本症の約30%に悪性腫瘍を合併する**)

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(c)

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 (**一部に知的傷害(IQ75 以下)を伴う**)

「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)

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%以上に PTEN 遺伝子変異を認める。それ以外にも、KLLN 遺伝子のプロモーターのメチル化、SDHx 遺伝子、PIK3CA 遺伝子、AKT1 遺伝子に変異のある症例も報告されている)

「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(a,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。

「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

「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

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： 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（**日本臨床、73(増刊号 6),2015:85-88 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）。

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（**知的障害(IQ75 以下)、重症喘息、泌尿生殖器奇形、肝硬変、癌の合併、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome の合併など**）

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。

Cowden 症候群

概要

1. 概要

Cowden 症候群は皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに過誤腫性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、多発性過誤腫症候群とも呼ばれる。その有病率は20～25万人に1人と推定されている。原因遺伝子の一つとして PTEN 遺伝子が同定されており、約80%の患者に PTEN 遺伝子の変異を認める。

2. 原因

PI3K/Akt シグナル伝達系を調節する脂質脱リン酸酵素(PTEN、10番染色体長腕(10q23)に局在)の遺伝子変異に起因する。

3. 症状

口腔内乳頭腫、顔面の外毛根鞘腫などの特徴的な皮膚粘膜病変を呈する。消化管には全消化管にポリポースが認められ、特に食道の白色扁平ポリポースは、本疾患の特徴的病変である。また、高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することもある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが25～35%、甲状腺癌が10%前後、子宮体癌が5～10%程度とされる。全体で本症の約30%に悪性腫瘍を合併する。

最近、Bリンパ球の異常によりアレルギー性疾患や自己免疫性疾患を高率に合併することが報告され、注目されている(Gastroenterology, 142; 1093-1096, 2012)。気管支喘息、薬物アレルギー、自己免疫性溶血性貧血、橋本病、扁桃過形成、慢性腸炎、などを合併することがある。

4. 治療法

根治的な治療はない。内臓悪性腫瘍の早期発見のために、早期からのスクリーニングが必要である。PTEN の機能に基づいて分子標的薬による臨床試験が行われている。

5. 予後

高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することがある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが25～35%、甲状腺癌が10%前後、子宮体癌が5～10%程度とされる。全体で本症の約30%に悪性腫瘍を合併する。喘息などのアレルギー疾患や自己免疫疾患を合併し、これらが予後を規定することがある。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

頻度は1/20～25万人と考えられており、本邦では500人前後と考えられる。

2. 発病の機構

不明(80%以上に PTEN 遺伝子変異を認めるが、すべてを説明できない)

3. 効果的な治療方法

未確立(脂肪肝炎、気管支喘息等の対処的対応、早期癌発見のスクリーニングおよび、分子標的薬による臨床試験が試みられている)

4. 長期の療養

必要(遺伝性疾患であり、内臓悪性腫瘍の継続的発生への対応、アレルギー疾患や自己免疫疾患への療養が必要)

5. 診断基準

あり

国際的に広く用いられる診断基準として、NCCN による診断基準(Pilarski R, et al. J Genet Couns 2009, 18: 13-27)があり、その日本語訳が本邦では一般的に用いられている。

表1 NCCNによる Cowden 症候群診断基準 (文献11より)

特徴的基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人型 Lhermitte-Duclos disease (LDD) 粘膜皮膚病変：顔面外毛根鞘腫，四肢末端角化症，乳頭腫様病変
大基準	<ul style="list-style-type: none"> 乳癌 甲状腺癌 (乳頭癌 又は 濾胞性甲状腺癌) 巨頭症 (巨大頭蓋症) (97 パーセントイル以上) 子宮内膜癌
小基準	<ul style="list-style-type: none"> 他の甲状腺病変 (例：腺腫，腺腫様甲状腺腫) 知的障害 (IQ 75 以下) 消化管過誤腫 乳腺線維囊胞性病変 脂肪腫 線維腫 泌尿生殖器腫瘍 (例：子宮筋腫，腎細胞癌) 泌尿生殖器奇形
個々の診断判定	<p>次のいずれかに該当した場合に確定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 粘膜皮膚病変のみで，以下のうちどれかを認める場合 <ol style="list-style-type: none"> 顔面に6個以上の丘疹を認め，そのうち3個以上が外毛根鞘腫 顔面皮膚丘疹と口腔粘膜乳頭腫症 口腔粘膜乳頭腫症と四肢末端角化症 6ヵ所以上の掌蹠角化症 大基準を2つ満たし，そのうち1つが巨頭症かLDD 大基準を1つ，小基準を3つ満たす。 小基準を4つ満たす。
Cowden 病と診断された患者家族の診断判定	<ol style="list-style-type: none"> 特徴的基準を1つ満たす。 大基準を1つ，小基準はあってもなくても良い。 小基準を2つ満たす，又は Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群と診断された既往がある。

Table 1 Cowden Syndrome Diagnostic Criteria

Criteria	
Pathognomonic criteria	<ul style="list-style-type: none"> Lhermitte-Duclos disease (LDD) – adult Mucocutaneous lesions: <ul style="list-style-type: none"> Trichilemmomas, facial Acral keratoses Papillomatous lesions
Major criteria	<ul style="list-style-type: none"> Breast Cancer Thyroid Cancer (papillary or follicular) Macrocephaly (≥ 97thile) Endometrial cancer
Minor criteria	<ul style="list-style-type: none"> Other structural thyroid lesions (e.g., adenoma, multinodular goiter) Mental retardation (i.e., $IQ \leq 75$) Gastrointestinal hamartomas Fibrocystic disease of the breast Lipomas Fibromas Genitourinary tumours (e.g., uterine fibroids, renal cell carcinoma) or Genitourinary structural malformations Uterine fibroids
Operational diagnosis in an Individual	<p>Any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> Mucocutaneous lesions alone if: <ol style="list-style-type: none"> There are six or more facial papules, of which three or more must be trichilemmoma, or Cutaneous facial papules and oral mucosal papillomatosis, or Oral mucosal papillomatosis and acral keratoses, or Palmoplantar keratoses, six or more Two or more major criteria, but one must include macrocephaly or LDD; or One Major and three minor criteria; or Four minor criteria.
Operational diagnosis in a family where one individual is diagnostic for Cowden	<ol style="list-style-type: none"> One pathognomonic criterion; or Any one major criterion with or without minor criteria; or Two minor criteria; or History of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome

(National Comprehensive Cancer Network 2008)

6. 重症度分類

国外、国内ともに、広く使われている重症度分類はないが、一般的には症状の強いものを重症例としている。

情報提供元

「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 教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

< 診断基準(案) >

NCCN による Cowden 症候群診断基準に準じる。遺伝学的検査は参考所見とする。
Definite を指定難病の対象とする。

Cowden 症候群の診断基準

A 特徴的基準

- ・成人型 Lhermitte-Duclos 病(LDD)
- ・粘膜皮膚病変: 顔面・外毛根鞘腫、四肢末端角化症、乳頭腫様病変

B 大基準

- ・乳癌
- ・甲状腺癌(乳頭癌または濾胞性甲状腺癌)
- ・巨頭症(巨大頭蓋症)(頭囲 97 パーセンタイル)
- ・子宮内膜癌

C 小基準

- ・他の甲状腺病変(例: 腺腫, 腺腫様甲状腺腫)
- ・知的障害(IQ 75)
- ・消化管過誤腫
- ・乳腺線維嚢胞性疾患
- ・脂肪腫
- ・線維腫
- ・泌尿生殖器腫瘍(例: 子宮筋腫、腎細胞癌)
- ・泌尿生殖器奇形

D 遺伝学的検査

PTEN 遺伝子

< 診断のカテゴリー >

Definite:

個々の診断の判定

下記基準の内いずれか一つを満たす場合に行われる:

1. 粘膜皮膚病変のみで、以下のうちどれかを認める場合
 - (a) 顔面に 6 つ以上の丘疹を認め、その内の 3 つ以上が外毛根鞘腫
 - (b) 顔面皮膚丘疹と口腔粘膜乳頭腫症
 - (c) 口腔粘膜乳頭腫症と四肢末端角化症

(d) 6カ所以上の掌蹠角化症

2. 大基準を2つ見だし、そのうち1つが巨頭症かLDD
3. 大基準を1つ、小基準を3つ満たす
4. 小基準を4つ満たす

Cowden 症候群と診断された患者家族の診断判定

1. 特徴的基準を1つ満たす
2. 大基準を1つ、小基準はあってもなくても良い。
3. 小基準を2つ満たす
4. Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群と診断されたの既往がある。

<重症度分類>

下記の所見を認める者を重症例とする。

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) 知的障害(IQ 75 以下)を呈するもの
- 2) 重症の喘息(ステロイドを常時使用)を合併するもの
- 3) 泌尿生殖器奇形
- 4) Bannayan-Ruvalcaba-Riley 症候群(BRRS)の合併
- 5) 肝硬変を合併するもの
- 6) 癌を合併するもの

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) **若年性ポリポージス症候群**

一、指定された疾病の病名等に関する資料

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

別名がある場合は全て記載して下さい

若年性ポリポージス 、 Juvenile polyposis syndrome、 JPS、 Familial juvenile polyposis、 Generalized juvenile polyposis、 Juvenile polyposis of infancy、 Juvenile polyposis Coli.、 Juvenile polyposis of stomach

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

若年性ポリポージス症候群

主として関係する学会

日本消化器病学会

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

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

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 (**悪性腫瘍のリスクが高くなる。消化器癌発症リスクは9~50%である**)

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(c)

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 (**一部に精神運動発達遅延が見られることがある**)

「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)

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 (BMPRI1A 遺伝子変異を 20～30%、SMAD4 遺伝子変異を 20～30%に認めるが、それ以外の遺伝子変異は明らかでない)

「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。

「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

「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

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： 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（**日本臨床、73(増刊号 6),2015:131-135 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）。

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（**貧血、低蛋白血症、悪性腫瘍合併例は外科的手術が必要になるため重症と考えられる**）

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。

若年性ポリポース症候群

概要

1. 概要

若年性ポリポース症候群(JPS)は消化管に過誤腫である若年性ポリープが多発する常染色体優性遺伝の疾患である。若年性ポリープの「若年性」は発症年齢を意味するわけではなく、ポリープの形態を表している。若年性ポリープは、周囲と同一の正常組織成分が過剰増殖する過誤腫の形態をとる。密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を呈し、炎症細胞浸潤を伴う。ポリープの表面は平滑で、粘液が充満し嚢胞状に拡張した腺管が粘膜固有層に広がる。筋線維や腺腫に通常認められる細胞増殖の形態は若年性ポリープでは認められない。介在粘膜に炎症・浮腫は基本的には認めないが、ポリープが密生する部分には認められることもある。ほとんどの症例が20歳までにポリープを発症するが、ポリープ数は生涯で5個～200個程度であり、症例によって異なる。全消化管型、大腸限局型、胃限局型、新生児・乳児期症型に分類されている。

2. 原因

Bone morphogenetic protein (BMP)/SMAD シグナル経路に関わる *SMAD4* 遺伝子あるいは *BMP receptor1A (BMPRI1A)* 遺伝子の生殖細胞変異をそれぞれJPSの20～30%ずつに認める。*SMAD4* 遺伝子変異を有する症例の約20%にオスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症:HHT)を合併し、複合 JPS/HHT 合併症候群と呼ばれている。

3. 症状

若年性ポリープは粘膜筋板筋繊維の増生が見られないため脆弱で、ポリープ全体または一部の脱落により出血を来す。ポリープが多発する場合には蛋白漏出性胃腸症に伴う低蛋白血症、低栄養を来すこともある。ポリープ増大による腸重積を来すこともある。若年性ポリープは良性であるが、悪性化することもある。

4. 治療法

根治的な治療はないが、出血予防のために若年性ポリープの内視鏡的摘除が行われる。内視鏡的に浸潤癌が疑われる場合や出血や低栄養など重症合併症例では外科手術が行われる。多数の若年性ポリープを有する場合にも発癌リスク軽減のために外科手術が勧められる。

5. 予後

JPSにおける消化管癌の推定生涯リスクは9-50%と報告されている。出血や蛋白漏出性胃腸症については内視鏡的または外科的治療により対応可能な場合が多いが、新生児・乳児期発症型では下血を伴う下痢、再発性直腸脱、蛋白漏出性胃腸症、低蛋白血症、貧血、浮腫、成長障害、低栄養、感染症、腸重積などにより死亡することもある。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦では約 1000 人と推定

参照論文: Jass, J.R., Pathology of polyposis syndromes with special reference to juvenile polyposis. Hereditary Colorectal Cancer., 1990: p. 343-50.

2. 発病の機構

不明 (SMAD4 遺伝子、BMPR1A 遺伝子変異を一部の症例に認めるが、すべてを説明できない)

3. 効果的な治療方法

未確立 (内視鏡的、外科的な若年性ポリープの切除)

4. 長期の療養

必要 (遺伝性疾患であり、ポリープを切除しても新たに発生するため)

5. 診断基準

あり (研究班作成の診断基準(案))

6. 重症度分類

重症例を対象とする。

情報提供元

「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 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。

若年性ポリポース症候群の診断基準

A 主要所見

1. 大腸に 5 個以上の若年性ポリープが認められる。
2. 全消化管(2臓器以上)に複数の若年性ポリープが認められる。
3. 個数を問わずに若年性ポリープが認められ、かつ、若年性ポリープの家族歴が認められる。
(上記 3 項目は、1988 年 Jass らによる診断基準)

B 若年性ポリープの組織学的所見

1. 密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を認める。
2. 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤を伴う炎症像を認める。
3. 粘膜筋板筋繊維の増生は認めない。
4. 介在粘膜には炎症/浮腫を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、Cronkhite-Canada 症候群

D 遺伝学的検査

1. SMAD4 遺伝子の変異
2. BMPR1A 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうち 1 項目以上 + B のうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち 1 項目以上 + B のうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

下記の所見を認める者を重症例とする。

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. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積、消化管癌合併の既往
上記、いずれかを有する症例を重症とする。

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。