

# 消化管ポリポース 診断基準・重症度分類案

## パブリックコメント資料

2017/1/14

<b>難治性疾患政策研究事業</b>	
<b>(研究課題名)</b> 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(H27-難治等(難)-一般-003 )	
<b>(研究代表者名)</b> 石川 秀樹 (京都府立医科大学 特任教授)	
<b>(研究期間)</b> 平成27年度 ~ 平成28年度	
<b>研究課題の概要(目的、方法、期待される成果等、200字程度で記述)</b> 本研究の目的は、客観的な指標に基づく疾患概念が確立していない難病である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) について国内外の論文レビューを行い、科学的根拠を集積・分析する。その結果、全国規模の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が期待される。	
<b>対象疾患リストと担当者</b> (1) 若年性ポリポース 山本博徳 (2) Peutz-Jeghers 症候群 松本主之 (3) Cowden 症候群 高山哲治 (4) 腺腫性ポリポース 田中信治 (5) Gardner 症候群 石田秀行	
<b>目標</b>	(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  上記5疾患について、国内外の論文をレビューし、本邦における診断基準案、重症度分類案を策定する。 これらの案を国内研究者に公開、意見を収集する。 その後、上記診断基準および重症度分類を日本家族性腫瘍学会雑誌に投稿する。

## 診断基準案・重症度分類案

### 若年性ポリポーシス症候群の診断基準案

#### 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、Cronkite-Carragee 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

#### < 重症度分類案 >

下記の所見を認める者を重症例とする。

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 10g/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。

## Peutz-Jeghers 症候群の診断基準案

### 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、Cronkite-Carson 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

### < 重症度分類案 >

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。

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

## Cowden病診断基準案

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。

### Cowden症候群の診断基準案

#### 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つ見出し、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。

#### <重症度分類案>

下記の所見を認める者を重症例とする。

- 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

## 腺腫性ポリポースの診断基準案

「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。

### 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。

若年性ポリポース、Cowden病、結節性硬化症、炎症性ポリポース、serrated polyposis、Crohnite-Carcinoid 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

### < 重症度分類案 >

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

#### 1) 大腸ポリポース

密生型と非密生型に分類する。

#### 2) 十二指腸ポリポース

重症度分類(Spiegelman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"> <li>・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)</li> <li>・外科的評価</li> <li>・手術</li> </ul>
V	十二指腸癌	手術

## Gar dner 症候群の診断基準案

大腸に通常 100個以上の腺腫を認め、骨腫、歯象異常(過剰歯、埋没歯など)や皮下の軟部腫瘍(類皮嚢胞、脂肪腫など)、デスモイド腫瘍のいずれかを認める場合には臨床的に診断可能で、この場合遺伝学的診断は必要としない。大腸腺腫が 100個に満たない場合には、常染色体優性遺伝に矛盾しない家族歴が補助診断として有用である。大腸腺腫数が 100個に満たない場合には、APC の生殖細胞系列変異が同定されれば遺伝学的に診断できる。

### (1)診断法

#### 1) デスモイド腫瘍以外の診断方法

骨腫(頭蓋骨に好発)、歯牙異常は単純レントゲン写真で診断可能である。また、皮下の類皮嚢胞や繊維腫は各々触診や CT など臨床的に診断可能であるが、最終的には摘出して病理組織学的に確認する。筋原性腫瘍、神経原性腫瘍、Gastrointestinal stroma tumor (GIST)等との鑑別には、免疫染色を行い、 $\alpha$ -catenin(核染色)陽性、 $\beta$ -SMA 陰性、S-100陰性、CD34 陰性、C-KIT 陰性等の所見が得られればデスモイド腫瘍と診断可能である。

#### 2)デスモイド腫瘍の診断方法

触診および画像診断で診断する。一般的に生検の必要はなく、臨床的に診断する。触診では境界不明瞭で硬く、可動性に乏しい腹壁(生検できる部位ですので、生検することを推奨しています - 軟部腫瘍診療ガイドラインにて - )(デスモイド以外の軟部腫瘍発生の可能性があり、アプローチしやすい部位は生検したほうがよいと考えます)あるいは腹腔内腫瘍として触知する。特に大腸ポリポースに対する大腸切除後 2~3 年以内に発生しやすいので、この期間は 6 カ月毎に触診、1 年毎に CT あるいは MRI 検査を行う必要がある。

[CT]CT は腫瘍の大きさ、局在、個数などの存在診断や進展程度や治療効果の判定に有用である。造影 CT では均一あるいは不均一な造影効果を有する腫瘍として描出される。腹壁デスモイド腫瘍の場合には境界明瞭なことが多いが、後腹膜あるいは腸間膜に存在する場合には明らかな境界を指摘できない場合も多い。同一患者でも、大きさ、発育速度、発生部位により、異なる造影効果を示すことがある。明らかな腫瘍を形成する前は、腸間膜の索状変化(mesenteric stranding)や腸間膜の浸潤性病変として描出される(Brooks AP. Clin Radiol 1994 ; 49:601-607, Middleton SB, Dis Colon Rectum 2003 ;46: 481-485)。しばしば周囲臓器、特に小腸への浸潤が見られる。Alginら CT enterography が腸間膜デスモイド腫瘍の局在や周囲臓器(特に腸管)への浸潤の判定に有用と報告している(Algin O. Iran J Radiol 2012 ;9: 32-36)。

[MRI]T1 強調画像では筋肉組織と比較して低信号ないし等信号を呈することが多い(Azzi L. AJR Am J Radiol 2005 ;184: 1128-35)。T2 強調画像では線維芽細胞密度と線維組織のバランスにより、低信号から高信号と種々の所見を呈しうる。一般的に線維組織が豊富な領域は、筋肉と同等あるいは低い信号で、一般的な悪性腫瘍より低信号を呈する。T2 強調画像での高信号は腫瘍の cellularity を反映し、増大速度の指標となる(Healy JC. AJR Am J Radiol 1997 ;159: 465-472)。

デスモイド腫瘍の診断能に関し、CT と MRI ではほとんど差がない(Sirha A. Br J Radiol 2012 ;85: e254-e261)。また、 $^{18}$ F-FDG-PET の診断的意義についても検討されているが、結論は得られていない(Basu S. Br J Radiol 2007 ;80:750-756, Bhadrari S. Dis Colon Rectum 2012 ;55: 1032-1037)。

## < デスマイド腫瘍の重症度分類案 >

Gar dner 症候群におけるデスマイド腫瘍の重症度分類

腹腔外と腹腔内を同じ重症度にするのはむずかしいと考えます。

たとえば身体障害者認定をする場合の(内臓機能障害)と(肢体不自由)を同時に重症度分類に入れるのと同じです

下記の Grade 3A, 3B よりも重篤と思われる腹腔外デスマイドが数多くあります。

たとえば下肢発生で切断を余儀なくされた症例、上肢発生で前腕 - 手の機能が著しく障害されている症例、腋窩のデスマイドで肩の挙上が全くできない症例、頸部のデスマイドで腕神経叢麻痺となっている症例、下肢発生で膝が屈曲拘縮して車椅子あるいは両松葉杖歩行の症例などです。

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.