

Peutz-Jeghers 症候群の診断基準、重症度分類の提案

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

研究要旨

Peutz-Jeghers 症候群(PJS)は食道を除く全消化管に過誤腫性ポリポーシスを伴う常染色体優性遺伝性疾患である。消化管や他臓器の悪性腫瘍発生の高リスクであり、発症後生涯継続または潜在するが、本邦において診断基準や重症度分類が確立されていない。そこで海外の報告や他の消化管ポリポーシスの報告を基に PJS の診断基準、重症度分類を提案した。

A. 研究目的

Peutz-Jeghers 症候群(PJS)は食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポーシスと口唇、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り、癌抑制遺伝子 STK-11 の異常が原因である。消化管や他臓器に悪性腫瘍が合併する。広く知られている疾患ではあるが本邦にはその診断基準、重症度分類が確立されていない。そこで本研究では PJS の診断基準、重症度分類を提案するために基礎データとして文献的解析を行い、草案を作成した。

B. 研究方法

Peutz-Jeghers syndrome、hamartomatous polyposis、gastrointestinal tract を検索用語として海外の文献を検索した。その上で、他の消化管ポリポーシスの診断基準を参照しながら PJS の診断基準と重症度分類を作成した。文献的検討であり、倫理面には問題ないと考えられた。

C. 研究結果

海外の文献を基に PJS の診断基準、重症度分類の作成を行った。

・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

以下の疾患が鑑別疾患として重要である。

- 1) 家族性大腸腺腫症、
- 2) 若年性ポリポーシス、
- 3) Cowden 病、
- 4) 結節性硬化症、
- 5) 炎症性ポリポーシス、
- 6) serrated polyposis syndrome、
- 7) Cronkhite-Canada 症候群。

D. 遺伝学的検査

STK11 遺伝子の変異の結果は重要な陽性所見である。

E. 家族歴

近親者の PJS の罹患を証明することは診断に重要と考えられる。

・診断のカテゴリー

A. 確診例：

1. A の項目 1 + B の 2 項目を満たし C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。
2. A の項目 1 + E を満たし C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。
3. B の 2 項目 + E を満たし C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。
4. B の 2 項目を 2 カ所以上で認め C の鑑別疾患がすべて除外できたもの。
5. B の 2 項目 + D を満たすもの。

B. 診断例：

1. A の項目 1 + D を満たし C の鑑別疾患がすべて除外したもの
2. A の項目 2、3 + D を満たし C の鑑別すべき疾患を除外できたもの。

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

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記事項なし

・重症度分類

本症では十二指腸病変が好発する。十二指腸病変に関しては、家族性大腸腺腫症の十二指腸腺腫の重症度分類に準じた以下の重症度分類が妥当と考えられる。

A. 数 (1-4 個 : 1 点、5-20 個 : 2 点、21 個以上 : 3 点)

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

C. 組織型 (過誤腫 : 1 点、腺腫 : 2 点、癌 : 3 点)

以上を合計し 0 点を stage 0、1~2 点を stage I、3~5 点を stage II、6~7 点を stage III、8~9 点を stage IV とする。

消化管の他部位に関しては、腸重積や出血などの臨床症状、腫瘍性病変の有無によって重症度を決定すべきと思われる。

D. 考察

PJS は消化管や他臓器の悪性腫瘍発生の高リスク群であるのみならず、高度の腹部症状が反復性に認められる難治性疾患である。診断基準、重症度分類を確立することで、早期診断や難治例の拾い上げに寄与すると考えられる。なかでも、重症度の指標は未だ検討されていないのが現状であり、今後臨床例を集積し、本邦における「重症例」や「難治例」の定義を明らかにしたい。

参考文献

1. Beggs AD, Latchford AR, Vasen H, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010; 59: 975-86.
2. Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet. 1997; 34: 1007-11.
3. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet. 1989; 2: 783-5.

E. 結論

PJS の診断基準、重症度分類を提案した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

Gardner 症候群に関する研究

研究分担者: 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 教授

研究要旨

2015年度はGardner 症候群について、疾患の歴史、疫学、診断基準、高率に合併するデスマイド腫瘍に対する治療成績などの文献的考察を行った。デスマイド腫瘍はGardner症候群における生命予後に影響を与える良性腫瘍であるが、治療体系が確立されていないばかりか、コンセンサスが得られた病期分類や重症度分類は存在しない。今回、過去に提唱されたデスマイド腫瘍の病期分類の長所・短所を十分吟味し、患者のQOLや生命予後、デスマイド腫瘍の発生分類を考慮した重症度分類(案)を作成した。

A. 研究目的

Gardner 症候群は、1951年にGardnerにより報告された消化管ポリポシスに骨腫や皮下の軟部腫瘍(類皮嚢胞、脂肪腫など)を合併した家系の報告を端緒とする。その後、歯牙異常やデスマイド腫瘍の合併も報告されるようになり、今日では家族性大腸腺腫症(腺腫性ポリポシス)の亜型と考えられている。Gardner 症候群と診断される腸管外病変の中ではデスマイド腫瘍が特に重要である。腹腔内に発生した場合には、しばしば消化管通過障害、穿孔、膿瘍形成、尿管閉塞などを来し、死因になり得る。デスマイド腫瘍の natural course には不明な点が多く、データの蓄積も不十分であり、現在までに十分なエビデンスに基づく治療法は確立されていない。今回、Gardner 症候群に合併するデスマイド腫瘍に特に着目し、重症度分類を策定して適切な治療体系の構築を目指すため、今年度はGardner 症候群およびデスマイド腫瘍に関する文献的考察を行い、重症度分類を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1951年から2015年12月の間に国内外で発表された論文の中から、家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis), Gardner 症候群(Gardner syndrome), デスマイド腫瘍(desmoid tumor)を検索用語として、網羅的に文献的考察を行った。患者の特定が可能となるような項目はまったく収集していないため、倫理面で特に問題となることはない。

C. 研究結果

英文約1500編、和文約500編の抄録から重要と

考えられる合計約300編について、詳細な検討を加え、最終的に英文53編に絞り込んだ。これらの重要な53編に基づき、Gardner 症候群の「疾患の概要」、「診断基準」、「重症度分類」、「治療法と予防法」についてまとめた。「疾患の概要」では、歴史的背景と特徴、疫学、原因遺伝子、国内外のガイドラインの有無について考察した。「診断基準」では、診断法、特にデスマイド腫瘍の画像診断について詳細な検討を行った。「重症度分類」では国内外における重症度分類あるいは病期分類はきわめて少なく、かつ不十分であることを指摘するとともに、現行でもっとも有用と考えられる新分類を提案した。「治療法と予防法」では、成因とリスク因子、治療法について詳細な検討を加えた。現在予防法は知られておらず、また重症の腹腔内デスマイド腫瘍に対する唯一確実な治療法は殺細胞性化学療法である可能性を示した。

D. 考察

Gardner 症候群におけるデスマイド腫瘍を制御することは、当該患者の生命予後、QOLの維持の観点からはきわめて重要である。比較的稀な疾患であることから、有効な治療法に関する質の高い臨床試験も行いにくい現状がある。今後は適切な重症度分類に基づく客観的な評価基準について、多施設共同研究による後方視あるいは前向き研究を行い、当該患者に対する最適な治療法を探索していく必要があると考えられる。この点、今回提案したわれわれの重症度分類は重要な位置を占めると考えられる。

E. 結論

Gardner 症候群に合併するデスマイド腫瘍におけ

る治療体系の確立はきわめて重要であり，客観的な重症度分類に基づいた最適な治療法を探索していく必要がある．われわれが提案した重症度分類に関する検証も必要である．

G . 研究発表

1. 論文発表

英文論文

1. Ishida H, Tajima Y, Gonda T, Kumamoto K, Ishibashi K, Iwama T.
Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan.
Surg Today. 2016 ;46(11):1231-42.
2. Kumamoto K, Ishida H, Suzuki O, Tajima Y, Chika N, Kuwabara K, Ishibashi K, Saito K, Nagata K, Eguchi H, Tamaru J, Iwama T.
Lower prevalence of Lynch syndrome in colorectal cancer patients in a Japanese hospital-based population.
Surg Today. 2016 ;46(6):713-20.
3. Suzuki O, Eguchi H, Chika N, Sakimoto T, Ishibashi K, Kumamoto K, Tamaru JI, Tachikawa T, Akagi K, Arai T, Okazaki Y, Ishida H.
Prevalence and clinicopathologic/molecular characteristics of mismatch repair-deficient colorectal cancer in the under-50-year-old Japanese population.
Surg Today. doi: 10.1007/s00595-017-1486-x. 2017.
4. Chika N, Eguchi H, Kumamoto K, Suzuki O, Ishibashi K, Tachikawa T, Akagi K, Tamaru JI, Okazaki Y, Ishida H.
Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population.
Jpn J Clin Oncol. 2017;47(2):191.
5. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kawano H, Kinugasa Y, Kokudo N, Murofushi K, Nakajima T, Oka S, Sakai Y, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Itabashi M, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Shimada Y, Takahashi K, Tanaka S, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yamaguchi N, Tanaka T, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer.
Int J Clin Oncol. 2017 Mar 27.
6. Yamadera M, Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Inoue Y, Kanemitsu Y, Tomita N, Ishida H, Sugihara K.
Current status of prophylactic surgical treatment for familial adenomatous polyposis in Japan.
Surg Today. 2017;47(6):690-696.
7. Inoue Y, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Yamaguchi T, Konishi T, Tomita N, Matsubara N, Ishida F, Hinoi T, Kanemitsu Y, Watanabe T, Sugihara K.
Therapeutic approaches for patients with coexisting familial adenomatous polyposis and colorectal cancer.
Jpn J Clin Oncol. 2016;46(9):819-24.
8. Saito Y, Hinoi T, Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Inoue Y, Kanemitsu Y, Tomita N, Matsubara N, Komori K, Kotake K, Nagasaka T, Hasegawa H, Koyama M, Ohdan H, Watanabe T, Sugihara K, Ishida H.
Risk Factors for the Development of Desmoid Tumor After Colectomy in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan.
Ann Surg Oncol. 2016 ;23(Suppl 4):559-565.
9. Konishi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K.
Feasibility of laparoscopic total proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis and total colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: results of a nationwide multicenter study.
Int J Clin Oncol. 2016;21(5):953-961.
10. Tanakaya K, Yamaguchi T, Ishikawa H, Hinoi T, Furukawa Y, Hirata K, Saida Y, Shimokawa M, Arai M, Matsubara N, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Ishioka C, Yoshida T, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K; for HNPCC Registry and Genetic Testing Project of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.
Causes of Cancer Death Among First-Degree Relatives in Japanese Families with Lynch Syndrome.
Anticancer Res. 2016;36(4):1985-9.

11. Ueno H, Kobayashi H, Konishi T, Ishida F, Yamaguchi T, Hinoi T, Kanemitsu Y, Inoue Y, Tomita N, Matsubara N, Komori K, Ozawa H, Nagasaka T, Hasegawa H, Koyama M, Akagi Y, Yatsuoka T, Kumamoto K, Kurachi K, Tanakaya K, Yoshimatsu K, Watanabe T, Sugihara K, Ishida H.
Prevalence of laparoscopic surgical treatment and its clinical outcomes in patients with familial adenomatous polyposis in Japan.
Int J Clin Oncol. 2016;21(4):713-22.
 12. Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K.
Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients.
Jpn J Clin Oncol. 2016;46(4):310-5.
 13. Inoue Y, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Yamaguchi T, Konishi T, Tomita N, Matsubara N, Ishida F, Hinoi T, Kanemitsu Y, Watanabe T, Sugihara K.
The treatment of desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis: the results of a Japanese multicenter observational study.
Surg Today. doi: 10.1007/s00595-017-1500-3. 2017
 14. Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K.
Association between the age and the development of colorectal cancer in patients with familial adenomatous polyposis: a multi-institutional study.
Surg Today. 2017;47(4):470-475.
 15. Kobayashi H, Ishida H, Ueno H, Hinoi T, Inoue Y, Ishida F, Kanemitsu Y, Konishi T, Yamaguchi T, Tomita N, Matsubara N, Watanabe T, Sugihara K.
Childbirth after surgery for familial adenomatous polyposis in Japan.
Surg Today. 2017;47(2):233-237.
2. リーズ 1) 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング】遺伝性腫瘍研究・診療各論 大腸癌研究会における家族性大腸がんへの取り組み.
遺伝子医学 MOOK 別冊最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング: 214-217, 2016
 3. 田中屋宏爾, 石田秀行, 江口英孝, 尾形 毅, 山崎理恵, 竹内仁司.
【最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シリーズ 1) 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング】遺伝性腫瘍研究・診療各論 Peutz-Jeghers 症候群、若年性ポリポース症候群.
遺伝子医学 MOOK 別冊最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング: 86-92, 2016
 3. 岩間毅夫, 石田秀行.
【最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シリーズ 1) 最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング】(第 1 章)遺伝性腫瘍の概念と分類(解説/特集)
遺伝子医学 MOOK 別冊最新遺伝性腫瘍・家族性腫瘍研究と遺伝カウンセリング: 20-23, 2016

解説・総説

1. 石田秀行, 岩間毅夫.
【大腸癌 update-基礎と臨床の研究動向-】大腸癌の疫学動向 遺伝性大腸癌の疫学.
日本臨床 74(11): 1790-1795, 2016
2. 田中屋宏爾, 古川洋一, 吉田輝彦, 山口達郎, 松原長秀, 平田敬治, 斉田芳久, 新井正美, 石川秀樹, 石岡千加史, 田村和朗, 菅野康吉, 富田尚裕, 石田 秀行, 渡邊聡明, 杉原健一.
【わが国の家族性腫瘍の診療:未来への提言】リンチ症候群に関する大腸癌研究会の活動と展望.
家族性腫瘍 16(1): 19-22, 2016
3. 上野秀樹, 石田秀行, 小林宏寿, 山口達郎, 小西 毅, 石田文生, 檜井孝夫, 井上靖浩, 金光幸秀, 渡邊聡明, 杉原健一.
わが国の家族性腫瘍の診療:未来への提言】大腸癌研究会における家族性大腸腺腫症(FAP)の診療指針確立への取り組み.
家族性腫瘍 16(1): 14-18, 2016
4. 石田秀行.
【遺伝性腫瘍-実地臨床での対応を目指して】家族性大腸腺腫症
日本医師会雑誌 145(4): 715-719, 2016
5. 小倉俊郎, 近 範泰, 傍島 潤, 石畝 亨, 福地 稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田秀行.
【消化管ポリポース-診断と治療の進歩】消化管ポリポースに対する外科治療.
Intestine 20(3): 313-319, 2016

和文論文

著書(分担)

1. 石田秀行, 岩間毅夫, 富田尚裕, 小泉浩一, 古川洋一, 田中屋宏爾, 上野秀樹, 渡邊聡明, 杉原健一.
【最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング(シ

原著

1. 石橋敬一郎, 近 範泰, 鈴木興秀, 伊藤哲哉, 天野邦彦, 隈元謙介, 福地 稔, 熊谷洋一, 持木彫人, 石田秀行.
Stage IV 大腸癌におけるミスマッチ修復蛋白欠失症例の特徴と Oxaliplatin-Base 療法の治療成績.
癌と化学療法 43(12): 1711-1714, 2016
2. 崎元雄彦, 近 範泰, 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 立川哲彦, 赤木 究, 江口英孝, 岡崎康司, 石田秀行.
MSI-H大腸癌における BRAF V600E 変異の検索免疫染色と遺伝学的検査の比較.
癌と化学療法 43(12): 1693-1695, 2016
3. 近 範泰, 福地 稔, 鈴木興秀, 伊藤徹哉, 山本 梓, 石畝 亨, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田 秀行.
高齢者胃癌におけるミスマッチ修復蛋白発現欠失の頻度と特徴.
癌と化学療法 43(10): 1298-1300, 2016

症例報告

1. 伊藤徹哉, 近 範泰, 山本 梓, 小倉俊朗, 天野邦彦, 石畝 亨, 福地 稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 江口英孝, 岡崎康司, 持木彫人, 石田 秀行.
腸管との交通が疑われたデスマイド腫瘍に対して非観血的治療が奏効した家族性大腸腺腫症の1例.
癌と化学療法 43(12): 2316-2319, 2016
2. 小倉俊郎, 石畝 亨, 牟田 優, 福地 稔, 長井智則, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田 秀行.
悪性腫瘍が多発した Peutz-Jeghers 症候群の一家系.
癌と化学療法 43(12): 2133-2135, 2016
3. 山本 梓, 鈴木興秀, 近 範泰, 伊藤徹哉, 田島雄介, 隈元謙介, 江口英孝, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 岡崎康司, 石田 秀行.
MLH1 遺伝子異常を原因とし大腸癌と子宮内膜癌を合併した若年者リンチ症候群の1例.
癌と化学療法 43(12): 1818-1820, 2016

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。)

特になし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

腺腫性ポリポージス

研究分担者： 田中信治 広島大学病院内視鏡診療科 教授

研究要旨

本邦において、消化管良性多発腫瘍好発疾患で診療ガイドラインがあるのは腺腫性ポリポージスのみである。腺腫性ポリポージスも明確な重症度分類などは確立していない。本研究の目的は、家族性大腸腺腫症も科学的根拠を集積・分析するとともに、診療の実態把握を行い、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、難病の医療水準の向上を図ることである。

調査結果から、難病として位置づけて医療水準の向上を図ると共に患者の負担を軽減しよりよいQOLを提供する必要性が考えらる。診断基準・重症度分類を作成した。

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の科学的根拠を集積・分析するとともに、診療の実態把握を行い、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、難病の医療水準の向上を図ることであるが、本研究では、特に腺腫性ポリポージスを取り上げて難病としての位置づけを行うために実態把握調査を行ってきた。本年は、論文や海外のガイドラインを参考に、疾患の診断基準案、重症度分類、指定難病にすべき基準の案を作成する事を中心に活動を行った。

B. 研究方法

腺腫性ポリポージスを対象に文献検索を行い、難病としての位置づけを行うために文献検索を中心に実態把握調査を行い、腺腫性ポリポージ

スの診断基準案、重症度分類、指定難病にすべ

き基準の案を作成する事を中心に活動を行った。

C. 調査結果

1) 国内及び海外におけるガイドライン。

国内：大腸癌研究会編『遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 年版』.

海外：European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guideline, 2013. ¹

2) 原因遺伝子 ²⁻⁵

・ Classical FAP: APC (Adenomatous Polyposis Coli) 遺伝子

・ MAP (MUTYH-associated polyposis): MYH (MUTYH) 遺伝子

・ PPAP (Polymerase proof reading associated polyposis) : POLE 遺伝子, POLD1 遺伝子

3) 頻度 ^{6,7}

FAP の発生割合:

国内

・100,000 人に対して 5.74 人

・17,400 出生に対して 1 人

海外

- ・出生 8,300 に対して 1 人,
- 性別 1.5:1 で男性に多い

4) 診断基準

国内: FAP の診断は臨床的または遺伝子診断により行われる。

・臨床的診断: 以下の(1)または(2)に合致する場合は FAP と診断する。

(1) 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。

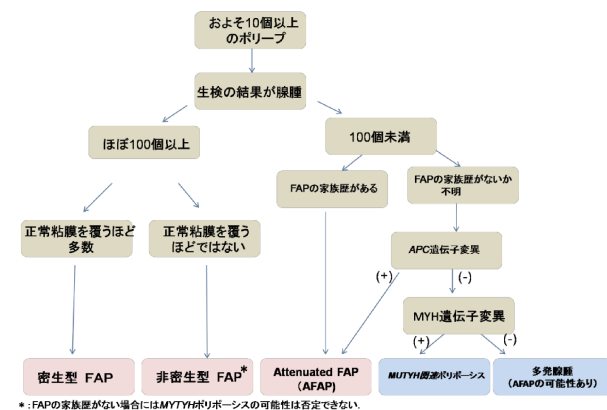
(2) 100 個に達しない多発性腺腫が存在するが FAP の家族歴を有する(大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

・遺伝子診断: APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合は FAP と診断する。

Attenuated FAP

25 歳以上で 100 個未満の大腸腺腫を有する患者とされる。AFAP では APC 遺伝子と MUTYH 遺伝子の変異陽性者がみられる。

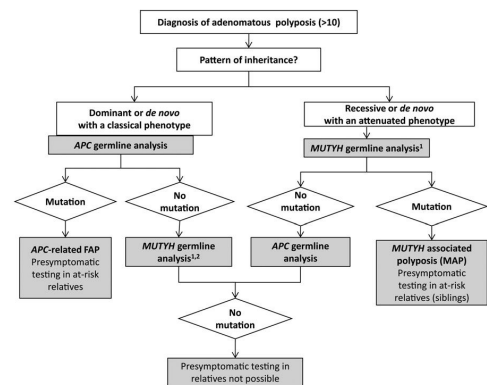
図 2 FAP 診断のフローチャート



大腸癌研究会編『遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 年版』

海外⁸: Clinical diagnosis of classical FAP is based on the identification of more than 100 colorectal adenomas. Attenuated FAP (AFAP) is characterised by the presence of fewer adenomas and a later onset of the

disease. Clinical definition of AFAP is controversial and should be considered in any patient with 10–99 adenomas, although a precise diagnosis is often difficult in a single patient.



¹ Germline testing of MUTYH can be initiated by the screening for the most common mutations (G396D, Y179C) in Caucasian populations, followed by analysis of the entire gene in heterozygotes. If common mutations are not present consider sequencing the entire gene in cases with high suspicion.

² A dominant pattern may be seen between a biallelic mutation carrier and a heterozygous mutation carrier (19–26% of the general population).

Figure 2. Algorithm for genetic diagnosis in Polyposis syndromes.

5) 重症度分類

国内:

・密生型 FAP

腺腫が正常粘膜を覆う程発生

・非密生型 FAP

腺腫数が 100 個以上

・attenuated FAP

腺腫数が 10 個以上 100 個未満

海外:

・密生型 FAP: > 2000

・非密生型 FAP: 100~2000

・attenuated FAP: 10~99

6) 治療法^{9, 10}

国内:

治療法: 確実な治療法は大腸癌を発生する前に大腸切除を行うこと(予防的大腸切除)

主な術式として、

(1) 大腸全摘・回腸人工肛門造設術

(2) 大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術

標準術式

(3) 結腸全摘・回腸直腸吻合術

一般的に 20 歳代で手術を受けることが推奨される。

7) 予防法

国内¹⁰⁻¹²⁾:

・予防法 (Chemoprevention): FAP 患者の残存直腸の腺腫に対する eicosapentaenoic acid in the free fatty acid form (EPA-FFA)の効果を検討したランダム化比較試験では, EPA-FFA でプラセボ群と比較して腺腫数で 22.4% (5.1-39.6%, $P=0.012$),

サイズで 29.8% (3.6-56.1%, $P=0.027$)と有意に腺腫が退縮した。

・研究的治療法: 現在, 厚生労働省の第 3 次対がん総合戦略研究事業の一つとして非密生型あるいは attenuated type に対する「FAP に対する大腸ポリープ徹底的摘除」の多施設共同研究が進行中である。

海外¹⁾:

・治療法: Surgical resection includes both procto- colectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) and total colectomy with ileorectal anastomosis (IRA). IRA is a relatively simple and straightforward operation, compared with IPAA.

・予防法: Primary chemoprevention has never been demonstrated to delay the appearance of FAP. Secondary chemoprevention with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs has been shown to reduce the number and extent of colorectal adenomas and, less reliably, duodenal adenomas. Accordingly, sulindac and celecoxib can be considered as adjuvant treatment when adenoma recurrence is detected after surgery.

8) その他¹³⁾

本疾患は, 大腸以外に多くの随伴病変を伴うものであり, 胃底腺ポリポージス, 胃腺腫, 十二指腸ポリポージス, 十二指腸乳頭部腺腫, 空腸・回腸腺腫, デスモイド腫瘍(腸管狭窄, 穿孔性膿瘍, 尿管狭窄などを併発), 頭外骨腫, 顎潜在骨腫, 過剰歯, 埋没歯, 類上皮腫, 甲状腺癌, 先天性網膜色素上皮肥大, 肝芽腫(幼児期発症), 副腎腫瘍, 脳腫瘍(若年発症)などが見られる。

D. 「診断基準案」の提案

「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した。

(1) 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。

1. 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。
2. 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)。

(2) 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。

(3) 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

<重症度分類案>

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。

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(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	・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

E. 考察

この診断基準によって患者を抽出し、腺腫性ポリポージスの腺腫性病変は癌化の高リスクという背景があることを念頭に置き、厳重なサーベイランスが必要である。サーベイランスの内容は大腸のみにとどまらず、全身の定期的な検査が必要であり、患者の精神的、経済的負担は極めて大きいものであり、行政的な患者の支援が必要である。

F. 結論

論文や海外のガイドラインを参考に、疾患の診断基準案、重症度分類、指定難病にすべき基準の案を作成した。

G. 文献

1. Balmaña J, et al: Familial

risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 24:73-80, 2013

2. Lefevre JH, et al. APC, MYH, and the correlation genotype-phenotype in colorectal polyposis. Ann Surg Oncol 2009; 16: 871-877

3. Friedl W, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? experience from 680 FAP families. Gut 2001; 48: 515-521

4. Palles C, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. Nat Genet 2013;45: 136 -144.

5. Briggs S, et al. Germline and somatic poly- merrase ε and δ mutations define a new class of hypermutated colorectal and endo- metrial cancers. J Pathol 2013;230: 148-53.

6. Murata M, et al. Current status of the registration of familial adenomatous polyposis at the polyposis center in Japan. Jpn J Hum Genet 1981;26: 19-30

7. Reed. Et al. A genetic study of multiple polyposis of the colon with an appendix deriving a method of estimating relative fitness. Am J Hum Genet. 1955;7:236-63.

8. Balmaña J,et al: ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:73-80.

9. Vasen HF, et al: Decision analysis in the

surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001;49: 231-235.

10. Kartheuser A, et al: Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis revisited. *Fam Cancer* 2006; 5: 241-260.
11. West NJ, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59: 918-925
12. Ishikawa H, et al: Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy* 2015 (Epub)
13. 大腸癌研究会編: 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 年版. 金原出版, 東京, 2012

G. 研究発表(関連する業績を含む)

論文発表

1. Ninomiya Y, Oka S, Tanaka S, Hirano D, Sumimoto K, Tamaru Y, Asayama N, Shigita K, Nishiyama S, Hayashi N, Chayama K. Clinical impact of dual red imaging in colorectal endoscopic submucosal dissection: a pilot study. *Therap Adv Gastroenterol* 2016, 9, 5, 679-683.
2. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto

T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016, 151, 6, 1122-1130.

3. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Sanomura Y, Hirakawa T, Raytchev B, Tamaki T, Koide T, Kaneda K, Chayama K. Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016, 83, 3, 643-649.
4. Sanomura M, Tanaka S, Sasaki Y, Fukunishi S, Higuchi K. Endoscopic diagnosis of the invasion depth of T1 colorectal carcinoma for endoscopic resection by using narrow-band imaging magnification as total excisional biopsy. *Digestion* 2016, 94, 2, 106-113.
5. Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, Hiraga Y, Kunihiro M, Nagata S, Furudoi A, Ninomiya Y, Asayama N, Shigita K, Nishiyama S, Hayashi N, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection for anorectal tumor with hemorrhoids close to the dentate line: a multicenter study of Hiroshima GI Endoscopy Study Group. *Surg Endosc* 2016, 30, 10, 4425-4431.
6. Miguchi M, Hinoi T, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, Niitsu H, Kochi M,

- Sada H, Sotomaru Y, Ikenoue T, Shigeyasu K, Tanakaya K, Kitadai Y, Sentani K, Oue N, Yasui W, Ohdan H. Gasdermin C is upregulated by inactivation of transforming growth factor β receptor Type II in the presence of mutated apc, promoting colorectal cancer proliferation. *PLoS One* 2016, 11, 11.
7. Peter Elmer, Michael Hafner, Tamaki T, Tanaka S, Rene Thaler, Andreas Uhl, Yoshida S. Impact of lossy image compression on CAD support systems for colonoscopy. *Computer-Assisted and Robotic Endoscopy*, 2016, 1-11.
 8. Niitsu H, Hinoi T, Kawaguchi Y, Sentani K, Yuge R, Kitadai Y, Sotomaru Y, Adachi T, Saito Y, Miguchi M, Kochi M, Sada H, Shimomura M, Oue N, Yasui W, Ohdan H. KRAS mutation leads to decreased expression of regulator of calcineurin 2, resulting in tumor proliferation in colorectal cancer. *Oncogenesis* 2016, 5, 8.
 9. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, Hayashi N, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Arihiro K, Chayama K. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2016, 31, 3, 571-578.
 10. Kawaguchi Y, Hinoi T, Saito Y, Adachi T, Miguchi M, Niitsu H, Sasada T, Shimomura M, Egi H, Oka S, Tanaka S, Chayama K, Sentani K, Oue N, Yasui W, Ohdan H. Mouse model of proximal colon-specific tumorigenesis driven by microsatellite instability-induced Cre-mediated inactivation of Apc and activation of Kras. *J Gastroenterol* 2016, 51, 5, 447-457.
 11. Takigawa H, Kitadai Y, Shinagawa K, Yuge R, Higashi Y, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Sci* 2016, 107, 5, 601-608.
 12. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fuji KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano H, Kaneko K, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Iwatate M, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 2016, 28, 5, 526-533.
 13. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Hirano D, Sumimoto K, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, Hayashi N, Shimamoto F, Arihiro K, Chayama K. Pedunculated-type T1 colorectal carcinoma with lung carcinoma metastasis at the deepest invasive portion. *Clin J Gastroenterol* 2016, 9, 4, 208-214.
 14. Hayashi R, Tsuchiya K, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E,

- Araki A, Ohtsuka K, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M. Reduced human α -defensin 6 in noninflamed jejunal tissue of patients with crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016, 22, 5, 1119-1128.
15. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Chayama K. Area of Submucosal Invasion and Width of Invasion Predict Lymph Node Metastasis in pT1 Colorectal Cancers. *Dis Colon Rectum* 2016, 59, 2, e19-e20.
 16. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Furudo A, Kuwai T, Onogawa S, Tamura T, Kanao H, Hiraga Y, Okanobu H, Kuwabara T, Kunihiro M, Mukai S, Goto E, Shimamoto F, Chayama K. Long-term outcomes after treatment for pedunculated-type T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *J Gastroenterol* 2016, 51, 702-710.
 17. Shigita K, Oka S, Tanaka S, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Nagata S, Arihiro K, Chayama K. Clinical significance and validity of the subclassification for colorectal laterally spreading tumor granular type. *J Gastroenterol Hepatol* 2016, 31, 973-9.
 18. Wimmer G, Tamaki T, Tischendorf JJ, Häfner M, Yoshida S, Tanaka S, Uhl A. Directional wavelet based features for colonic polyp classification. *Med Image Anal* 2016, 31, 16-36.
 19. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Shigita K, Hayashi N, Nishiyama S, Chayama K. Clinical usefulness of a single-use splinting tube for poor endoscope operability in deep colonic endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open* 2016, 4: E 614-7.
 20. Sagami S, Ueno Y, Tanaka S, Fujita A, Hayashi R, Oka S, Hyogo H, Chayama K. The significance of non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease: A retrospective cohort study. *Hepatol Res* 2016, Oct 13. doi: 10.1111/hepr.12828.
 21. Nishiyama S, Oka S, Tanaka S, Sagami S, Hayashi R, Ueno Y, Clinical usefulness of narrow band imaging magnifying colonoscopy for assessing ulcerative colitis-associated cancer/dysplasia. *Endosc Int Open* 2016, 4, 11, E1183-E1187.
 22. Otani I, Oka S, Tanaka S. Mesalazine-induced enteritis causing refractory diarrhea. *Dig Endosc* 29, 1, 128-129, 2017.
 23. Igawa A, Oka S, Tanaka S, Otani I, Kuniyama S, Chayama K. Evaluation for the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of laterally spreading tumors. *Digestion* 95, 1, 43-48, 2017.
 24. Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Oka S, Arihiro K, Yoshihara M, Chayama K. Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI

Expert Team. *Gastrointest Endosc* 85, 4, 816-821, 2017.

学会発表

《教育講演》

1. Tanaka S. NBI and Magnifying Endoscopy for Colorectal Neoplasia. 9th International Therapeutic Endoscopy Course, 2016.4.14-16, Mexico City
2. Tanaka S. What's the best technique for colonoscopy? Tips and tricks. 9th International Therapeutic Endoscopy Course, 2016.4.14-16, Mexico City
3. Tanaka S. Management of T1 colorectal carcinoma after endoscopic resection. 9th International Therapeutic Endoscopy Course, 2016.4.14-16, Mexico City
4. Tanaka S. Tips and tricks for colorectal ESD. 9th International Therapeutic Endoscopy Course, 2016.4.14-16, Mexico City
5. Tanaka S. Complications of colorectal ESD. 9th International Therapeutic Endoscopy Course, 2016.4.14-16, Mexico City
6. Tanaka S. Management of T1 colorectal carcinoma after endoscopic resection. 2016 International Hub in Advanced Endoscopy, 2016.7.16, Korea
7. Tanaka S. Knack of colorectal ESD: Significance of tip hood. Chinese Conference of Digestive Endoscopology (CCDE) 2016, 2016.9.2-4, Wuhan
8. Tanaka S. Lesion selection for ESD in the West: Colon. 4th Annual

Innovations in Advanced Therapeutic Endoscopy and Endoscopic Resection Techniques, 2017.1.28-29, Florida

9. Tanaka S., Zakaria MS, Komanduri S. Practice of narrow-band imaging (NBI) diagnosis. Advanced Diagnosis Endoscopy Course (ADEC), 2017.2.16, Hyderabad

《シンポジウム》

1. Oka S, Tanaka S. Expanded indication of ESD for undifferentiated-type EGC. Korea International Gastric Cancer Week 2016 (KINGCA Week 2016) & 6th Asia Pacific Gastroesophageal Cancer Congress (6th APGCC), 2016.4.21, Seoul
2. Tanaka S. Pits, capillaries and surface pattern in the differential diagnosis of polyps and early colorectal neoplasm. 15th Brazilian Digestive Disease Week 2016, 2016.10.29, Belo Horizonte
3. Tanaka S. Endoscopic treatment of early colorectal neoplasm -State-of-the-art. 15th Brazilian Digestive Disease Week 2016, 2016.10.29, Belo Horizonte
4. Iwata A, Kagawa K, Arimoto H, Sanomura Y, Yoshida S, Seo MW, Kawahito S, Tanaka S. Preliminary study on an effect of collagen to autofluorescence-based tumor detection. 第1回生体医歯工学共同研究拠点国際シンポジウム, 2016.11.10-11, 東京都
5. 嶋田賢次郎, 田中信治, 岡 志郎, 林

- 奈那, 茶山一彰. スコープ操作性不良および高度線維化例に対する大腸 ESD. 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016.11.18-19, 伊勢市
6. 水本 健, 田中信治, 岡 志郎, 上野義隆, 茶山一彰. 狙撃生検で診断された潰瘍性大腸炎関連 dysplasia の臨床病理学的特徴と予後 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016.11.18-19, 伊勢市
7. Otani I, Oka S, Tanaka S, Nakano M, Kunihara S, Igawa A, Chayama K. Indication of small-bowel capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain. ENDO 2017, 2017.2.16-19, Hyderabad
- 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016.5.12, 東京都
6. 田丸弓弦, 田中信治, 茶山一彰. 長期予後からみた大腸 T1 癌に対する完全摘除生検としての ESD の可能性. JDDW2016 第 58 回日本消化器病学会大会, 第 92 回日本消化器内視鏡学会総会, 第 14 回日本消化器外科学会大会, 第 54 回日本消化器がん検診学会大会, 2016.11.3-6, 神戸市
7. 岡 志郎, 田中信治, 茶山一彰. 大腸肛門病専門医における内科医の位置づけと研修プログラムのあり方. 第 71 回日本大腸肛門病学会学術集会, 2016.11.18-19, 伊勢市

《パネルディスカッション》

1. 水本 健, 田中信治, 実綿倫宏, 佐野村洋次, 卜部祐司, 日山 亨, 岡 志郎, 茶山一彰, 嶋本文雄. 当院で経験した大腸 serrated polyposis syndrome の臨床病理学的特徴. 第 102 回消化器病学会総会附置研究会, 2016.4.23, 東京都
2. 住元 旭, 田中信治, 茶山一彰. 大腸 pT1b 癌に対する完全摘除生検としての ESD における EUS の意義. 第 102 回消化器病学会総会, 2016.4.21-23, 東京都
3. 田丸弓弦, 田中信治, 茶山一彰. 大腸 T1 癌治療後の予後-広島消化管内視鏡グループ多施設共同研究-. 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016.5.12-14, 東京都
4. 住元 旭, 田中信治, 茶山一彰. JNET 大腸 NBI 拡大分類の診断能と課題. 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会, 2016.5.12-14, 東京都
5. 田中信治. 大腸 T1(SM)癌に対する内視鏡治療の現状と限界 [特別発言]. 第

《ワークショップ》

1. Tamaru Y, Tanaka S, Oka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, Kodoi A, Tamaru Y, Kunihara S, Okanobu H, Nakadoi K, Kanao H, Higashiyama M, Shimamoto F, Chayama K. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma -A multicenter retrospective study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group-. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2016 (DDW), 2016.5.21-24, San Diego
2. Sumimoto K, Tanaka S, Oka S, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Shigita K, Asayama N, Hayashi N, Chayama K, Arihiro K. Clinical impact of NBI magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team (JNET). American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)

- 2016 (DDW), 2016.5.21-24, San Diego
3. Shigita K, Tanaka S, Oka S, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Shimamoto F, Arihiro K, Chayama K. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasias. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2016 (DDW), 2016.5.21-24, San Diego
 4. 水本 健, 田中信治, 岡 志郎, 上野義隆, 茶山一彰. 潰瘍性大腸炎関連 cancer/dysplasia における NBI および色素拡大内視鏡観察の有用性. 第 116 回日本消化器内視鏡学会中国支部例会, 2016.6.26, 出雲市
 5. 瀧川英彦, 北台靖彦, 弓削 亮, 田中信治, 茶山一彰. 癌間質相互作用の阻害による消化器癌転移抑制の試み. 第 106 回日本消化器病学会中国支部例会, 2016.11.12-13, 岡山市
 6. 二宮悠樹, 田中信治, 岡 志郎, 林 奈那, 茶山一彰. 拡大内視鏡を用いたサーベイランス大腸内視鏡検査における semiclean colon の意義. 第 13 回日本消化管学会総会, 2017.2.17, 名古屋市
 7. 嶋田賢次郎, 田中信治, 岡 志郎, 林 奈那, 茶山一彰. 高度線維化を伴う面状瘢痕合併大腸腫瘍の ESD 手技の克服法. 第 13 回日本消化管学会総会, 2017.2.17-18, 名古屋市
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 特になし
 2. 実用新案登録 特になし
 3. その他 特になし

Cowden 症候群に関する研究

研究分担者： 高山哲治 徳島大学医歯薬学研究部消化器内科学 教授

研究要旨 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る。本邦に診断基準は無いが、米国 NCCN が作成した診断基準は、我が国における本症候群の診断に妥当であると考えられた。また、国内外に重症度分類は無いが、重症喘息の合併、知的障害を呈するもの、泌尿生殖器奇形、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群、肝硬変の合併、悪性腫瘍の合併が重症例と考えられる。

タは鍵の付いた保管庫に管理している。

A. 研究目的

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、原因遺伝子の一つとして PTEN があげられている。本邦に本症候群の診断基準は無いが、NCCN の診断基準が広く用いられている。本研究では、本邦における本症候群の診療の実態把握を行い、全国規模の客観的な指標に基づく診断基準の妥当性の評価と重症度分類を確立し、難病の医療水準の向上を図る。

B. 研究方法

本症候群に関する本邦及び海外の文献を系統的に収集し、これまでの科学的根拠を集積・分析する。また、本邦における本症候群の診療実態を調査し、NCCN の診断基準と照らし合わせる。また、本症候群の合併症の頻度を調べ、重症度を分類する。

(倫理面への配慮)

本研究は、当学の倫理委員会の承認を得た上で行っている。また、データを匿名化し、患者個人を特定できないように配慮している。さらに、デー

C. 研究結果

本症候群は、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、消化管にはポリポシスを呈するとともに、高率に乳腺、甲状腺腫瘍、脂肪肝(炎)を認める。また、ときどき巨頭症、生殖器(子宮)の腫瘍、泌尿生殖器の奇形や腫瘍、知的障害、アレルギー性疾患、自己免疫疾患などを認める。

アレルギー疾患としては、気管支喘息、薬物アレルギーなどがあり、ときにステロイド依存性の重症喘息を合併するものがある。自己免疫性疾患としては、自己免疫性溶血性貧血、橋本病などがある。

全体で、悪性腫瘍の合併は約 30%であり、このうち乳癌が約 30%、甲状腺癌が約 10%、子宮癌が約 5%である。

国内外に重症度分類はないが、1)重症の喘息(ステロイドを常時使用)を合併するもの、2)知的障害(IQ 75 以下)を呈するもの、3)泌尿生殖器奇形、4)Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群(BRRS)、5)肝硬変を合併するもの、6)悪性腫瘍の合併、などが重症例と考えられる。

D. 考察

本症候群では、特徴的な皮膚病変、消化管ポリポージス、甲状腺病変、乳腺病変、などを呈する。本邦の Cowden 症候群も NCCN の診断基準に照らし合わせて診断することは妥当であると考えられる。また、重症喘息、知的障害、BRRS、肝硬変、悪性腫瘍の合併などが重症例と考えられる。

E. 結論

本症候群の診断に NCCN の診断基準を用いることが妥当である。本症候群には、諸臓器の異常を合併する重症例が存在する。

G . 研究発表

1. 論文発表
- 1) Okamoto K, Muguruma N, Takayama T, et al. Efficacy of hybrid endoscopic submucosal dissection (ESD) as a rescue treatment in difficult colorectal ESD cases. Dig Endosc. 2017;29 Suppl 2:45-52.
- 2) Miyamoto Y, Muguruma N, Takayama T, et al. Protein-losing enteropathy in a patient with familial adenomatous polyposis and advanced colon cancer. Clin J Gastroenterol. 2016;9(3):134-9.
- 3) Muguruma N, Tanaka K, Teramae S, Takayama T. Colon capsule endoscopy: toward the future. Clin J Gastroenterol. 2017;10(1):1-6.
- 4) Teramae S, Okamoto K, Takayama T, et al. Duodenal cancer in a young patient with Peuts-Jeghers syndrome harboring an entire deletion of the

STK11 gene. Clin J Gastroenterol. 2017, in press.

- 5) Okamoto K, Kitamura S, Takayama T, et al. Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: Current status and management. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(2):358- 367.
- 6) 高山哲治, 宮本弘志, 六車直樹. 大腸癌の予防. 日本消化器病学会雑誌 2016: 113(7): 1168-75.

2. 学会発表

- 1) 寺前智史, 石川秀樹, 高山哲治. 「パネルディスカッション」 消化管ポリポージス症候群の小腸病変の検討. 第 103 回日本消化器病学会総会, 東京, 2017.4.20-21
- 2) 寺前智史, 田中久美子, 岡本耕一, 六車直樹, 石川秀樹, 竹内洋司, 高山哲治. 「シンポジウム」家族性大腸腺腫症における小腸病変について. 第 54 回小腸研究会, さいたま, 2016.11.12

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

若年性ポリポース症候群の診断基準・重症度判定基準(案)作成とその課題

分担研究者：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

協力者：坂本博次 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門 講師

研究要旨

若年性ポリポース症候群を正しく診断し、重症度を的確に把握するために、国内外の報告を検討・評価し、診断基準・重症度判定基準を研究班で策定した。

A．研究目的

若年性ポリポース症候群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り、ポリープ増大による腸重積を来すこともある。このため、若年性ポリポース症候群を適切に診断し、重症度に応じた的確な治療を行う事が重要である。海外では American College of Gastroenterology を初めとしていくつかの学会からガイドライン[1]が作成・発表されているが、本邦から発表されたものはない。そこで本研究班で診断基準・重症度判定基準案を策定することにした。

B．研究方法

海外で発表されている若年性ポリポース症候群に関するガイドラインを詳細に検討し、国内外からの報告を元に妥当性を評価した。その上で本邦において有効に活用できる様に修正を行い診断基準・重症度判定基準案を策定した。

C．研究結果

American College of Gastroenterology から発表されたガイドライン[1]では1988年にJassらにより提唱されたもの[2]を基本として診断基準が定義されている。海外のその他のガイドライン、本邦からの症例報告、総説等[3]でも基本的にはJassらの診断基準が用いられていた。このため、Jassらの診断基準を基本とすることが妥当と考えられた。しかしこの診断基準では若年性ポリープの部位、個数が挙げられてはいたが、若年性ポリープの明確な定義が存在しなかった。このため、若年性ポリープを他の

ポリープと区別できるように今までの報告を元[4]に基準を追加した。現在のところ明らかになっている原因遺伝子は *SMAD4* 遺伝子、*BMPR1A* 遺伝子であり、それぞれ若年性ポリポース症候群の20～30%程度に認められることが報告されている。すべての症例で遺伝子変異が確認されるわけではないが、変異が確認された場合はより確実な診断であるため Definite、そうでないものを Probable と定義することにした。

若年性ポリポース症候群の有病率はおよそ人口10万人に1名と報告されており[1]、それほど多くないためか重症度判定基準は海外のガイドラインも含め報告されているものは存在しなかった。研究班で討議した結果、手術を要する病態については重症と判断することが妥当であると判断した。

研究班で策定した診断基準・重症度判定基準案を表に示す。

D．考察

策定した診断基準・重症度判定基準案の妥当性については班員施設でその妥当性を検証する必要がある。

E．結論

若年性ポリポース症候群の診断基準・重症度判定基準案を策定した。若年性ポリポース症候群診療の有用なツールになることが期待される。

参考文献

1. Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-262; quiz 263

2. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ et al. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology* 1988; 13: 619-630
3. 山本 博幸, 小澤 俊一郎, 渡邊 嘉行ら
【家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向 -】 症候群 Juvenile polyposis syndrome(若年性ポリポージス症候群). *日本臨床* 2015; 73: 131-135
4. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA et al. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4839-4844

G . 研究発表

1. 論文発表
 1. 坂本博次, 矢野智則, 砂田圭二郎: 過誤腫性ポリポージス. *日本消化器病学会雑誌*. 2017;114(3):422-30.
 2. 坂本博次, 矢野智則: 【消化管ポリポージス-診断と治療の進歩】 小腸の消化管ポリポージスにおける内視鏡的治療. *Intestine*. 2016;20(3):307-312.
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

消化管良性多発腫瘍好発疾患の患者支援に関する検討

分担研究者：武田祐子 慶應義塾大学看護医療学部大学院健康マネジメント研究科 教授

研究要旨

消化管良性多発腫瘍好発疾患の患者支援を検討するために、患者会、シンポジウムを通して情報収集と意見交換を行った。
消化管良性多発腫瘍好発疾患患者の生活状況に対する社会的認知は乏しく、患者支援を充実させるためには研究の蓄積と情報発信、支援体制の整備が求められる。

A．研究目的

消化管良性多発腫瘍好発疾患の患者の日常生活、社会生活状況を把握し、患者支援の基礎的情報を得るとともに、疾患に関する正しい情報を社会に向け発信し、支援基盤を構築する。

B．研究方法

腺腫性ポリポシスの患者会を中心に日常生活、社会生活状況(医療費等を含む)についての情報を収集する。

消化管良性多発腫瘍好発疾患に関するシンポジウムを開催し、情報発信を行うと共に、意見交換を行い支援の方向性を検討する。

(倫理面への配慮)

患者会参加者に体験(医療費調査を含む)を蓄積することの意義を説明し、公表に際しては個人が特定されないように個人情報削除する。

C．研究結果

腺腫性ポリポシスの患者会の集会における語りから、日常生活、社会生活状況における困難や、医療者に対する要望などを把握し、患者会会報を通して会員にフィードバックを行った。会員を対象とした医療費調査の結果からは、手術をした場合には年間医療費は高くなり、特に胃切除術では高額であったが、大腸術後であっても医療費負担は軽減することはなかった。デスマイド腫瘍の発生では、治療費が高額となり、家族で複数名の医療費が必要な場合には経済的負担が大きくなっていった。

シンポジウムには関係者も含め約90名という参加があり、63名よりアンケート回答が得られた。回答者の9割以上が内容はわかりやすく、役立つものであったという評価が得られた。自由記載では、「医療費だけでなく社会的に大黒柱を失っているとか、失業しているとか、収入や家族関係を合わせて考えていかなければいけないこと」がわかり、「患者自身の悩みや思いを開くことができ非常に貴重な機会であったこと」等が挙げられた。

D．考察

子どもの罹患や、治療に伴う体調の変化とその対処に関する関心は高く、次世代を視野に入れた社会的な支援体制強化の必要性が示唆された。

疾患に関する情報は限られており、社会的理解を得るためには、患者の体験や生活状況等を含めた情報発信が必要であると考えられた。

シンポジウムでは、生涯、検査・病気とともに生活をしていかなければならない病気であること、患者QOLを上げるためにその治療や予防法の開発、確立も早急に進めなければいけないことが再認識された。患者サイドからは指定難病への強い期待が示された。

E．結論

消化管良性多発腫瘍好発疾患の患者の日常生活、社会生活状況に関する情報の蓄積は乏しく、社会的にも認知されていないため、適切な支援が受けられていない。

研究の蓄積と支援体制の構築が求められる。

G．研究発表

1. 論文発表

・武田 祐子：【遺伝性腫瘍-実地臨床での対応を目指して】遺伝カウンセリングの実際,日本医師会雑誌,2016,145(4), (732)

・村上 好恵, 武田 祐子,他2名：遺伝性腫瘍の医療において看護師が担う役割,がん看護,2016,21(1), (76-79)

2. 学会発表

・米田 絵莉香, 武田 祐子：遺伝性腫瘍における遺伝情報共有のための家族内コミュニケーションに関する文献レビュー：日本遺伝看護学会誌,2016・15(1), (32)

・武田祐子, 小林容子, 土井悟, 高畑和恵, 岩間毅夫：家族性大腸腺腫症患者・家族のセルフヘルプ/サポートグループの活動と課題,第4回日本家族性大腸腺腫症研究会,2016(9月 大阪)

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