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及び均てん化のための研究　総括研究報告書

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
　希少疾患である腺腫性ポリポーシス、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス、Gardner 症候群の 5 疾患について、臨床現場における医療の質の向上と均てん化を図ることを目的に、下記の 3 つの研究活動を行う。
1. 希少疾患である 5 疾患の前向き登録追跡コホートシステムを構築し、本邦における患者実態、治療内容を把握し、以前の班で作成した診断基準と重症度分類の妥当性を確認、治療実態を把握する。
2. 消化管小児科グループと連携し、小児から成人にかけてのシームレスな診療ガイドラインを作成する。まずは、診療ガイドラインが作成されていない Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス症候群の 3 疾患について診療ガイドライン作成を実施する。
3. これらから得られた知見を、適切に公開、周知し、本疾患の診療拠点施設を認定する。
　現在、順調に作業は進んでおり、2018 年度中には、診療ガイドラインや前向き登録追跡コホート研究、診療拠点病院整備が行われる予定であり、このインフラ整備により、消化管ポリポーシス疾患患者の医療の質的向上が期待できると考える。

A．研究目的

　平成 27 年度から、私達は厚労省難治性疾患政策研究事業において、希少疾患である腺腫性ポリポーシス、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス、Gardner 症候群の 5 疾患について国内外の論文をレビューし、診断基準と重症度分類を作成、国内の専門家に公開して意見を集約し、ホームページで開示した。しかし、これらの診断基準や重症度分類は、多くは欧米からの報告を用いて作成しているため、本邦患者にそのまま適応できるか否かは未だ不明である。さらに、腺腫性ポリポーシスを除き、本邦においては、本疾患群の診療ガイドラインは作成されておらず、均質な診断、治療がなされていない。また、本疾患群は小児から成人にかけて長期間の闘病が続くが、小児科グループとの連携もほとんどできていない。
　そこで本研究班では、これらの問題点を解決し、それにより臨床現場における医療の質の向上と均てん化を図ることを目的とするために研究活動した。

B．研究方法

研究目的を達成するため、下記の 3 つの研究活動を行う。

1. 希少疾患である 5 疾患の前向き登録追跡コホートシステムを構築し、本邦における患者実態、治療内容を把握し、以前の班で作成した診断基準と重症度分類の妥当性を確認、治療実態を把握する。

2. 消化管小児科グループと連携し、小児から成人にかけてのシームレスな診療ガイドラインを作成する。まずは、診療ガイドラインが作成されていない Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス症候群の 3 疾患について診療ガイドライン作成を実施する。
3. これらから得られた知見を、適切に公開、周知し、本疾患の診療拠点施設を認定する。
　そのために、下記の班員には、それぞれの作業を担当することとした。
石川秀樹・・・全体のとりまとめ
田中信治・・・腺腫性ポリポーシス
松本主之・・・若年性ポリポーシス症候群
高山哲治・・・Cowden 症候群
山本博徳・・・Peutz-Jeghers 症候群
石田秀行・・・Gardner 症候群
西田佳弘・・・腹腔外発生デスモイド型線維腫症
武田祐子・・・患者会対応及び患者支援
中山（杉山）佳子・・・小児における消化管ポリポーシス

山本敏樹・・・診療ガイドライン作成
本疾患群に関わる専門家集団として、基礎から臨床、疫学、サポートチームまで、幅広い人材で研究班を組織し、メール会議および班会議を開催することにより、作業を行う。

C．研究結果
下記のスケジュールで、研究代表者の石川が会議を開催した。
2017 年 4 月 23 日（日）東京にて班会議（1 年間の研究方針の決定）
2017 年 8 月 5 日（土）札幌にて日本家族性腫瘍学会との診療ガイドライン合同作成についての打ち合わせ（参加者：冨田尚裕先生、中山佳子先生、山本敏樹先生）
2017 年 8 月 24 日（木）東京にて希少疾患の前向き登録追跡システムワーキンググループ会議（参加者：山田真善先生、池浦司先生、仲野俊成先生、恒松由記子先生、掛江直子先生、AMED 古澤嘉彦先生）
2017 年 10 月 20 日（金）博多にて消化管小児科グループとの診療ガイドライン打ち合わせ
2017 年 10 月 26 日（木）東京にて希少疾患前向き登録追跡システム打ち合わせ（参加者：掛江直子先生）、診療ガイドライン打ち合わせ（参加者：山本敏樹先生）
2017 年 11 月 15 日（水）東京にて希少疾患前向き登録追跡システム打ち合わせ（参加者：赤木究先生、村上義孝先生、山田真善先生）
2018 年 1 月 7 日（日）～8 日（月・祝）全体班会議/診療ガイドライン作成会議

1．前向き登録追跡コホートシステム構築
日本家族性腫瘍学会理事長の冨田尚裕先生に共同研究の依頼を行い、理事会での承認を得て、共同で作業を行うこととなった。また、その他の厚労省難病班にも声をかけてワーキンググループ（倫理、疫学、統計家を含む）を構築、数回の委員会を開催し、プロトコールのひな形の作成を行った。そして、まず、Cowden 症候群の前向き登録コホート研究の試験計画書を作成した。今後、研究代表者の倫理審査委員会にて倫理審査委員会の申請を行い、承認後、参加施設においても倫理審査委員会に申請し、承認された施設からエントリーを開始する予定である。次年度中に 5 疾患すべてのエントリーを開始することを目標としている。

2．3 疾患の診療ガイドライン作成
診療ガイドラインが作成されていない Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシスの 3 疾患については、消化管良性多発腫瘍好発疾患の小児及び成人の専門家集団による診療ガイドライン作成グループを構築し、Minds に準拠した診療ガイドライン作成の勉強などを実施した。委員会においてそれぞれ 3 疾患の CQ を作成し、システマティックレビューを実施する準備を行った。システマティックレビューを行うために必要な論文収集チームを構築し、論文収集の作業を開始した。3 疾患の診療ガイドラインは次年度中に完了する見込みである。
腺腫性ポリポーシス、Gardner 症候群については、すでに大腸癌研究会において遺伝性大腸癌診療ガイドライン（2016 年版）が作成されているため、次回の改定の際には、当班の小児科グループと連携して、診療ガイドラインの改定を行うことについて、依頼を行った。

3．診療拠点施設の設置
診療拠点病院の施設認定については、専門家グループにより内科、外科の診療体制や、一定水準の内視鏡技術、遺伝カウンセリング体制の構築、各種学会の認定制度の資格保有者割合などによる案を作成するため会議を開催した。次年度はこの内容を国内の専門家の意見も考慮し認定条件を確定し、全国の施設で認定条件の合致した施設に対して診療拠点病院の認定を行う予定である。

D．考察
消化管に関連する良性多発腫瘍好発疾患において、診療ガイドラインの作成により全国で均一な医療を実施することができるようになる。また、前向き登録追跡コホート研究により、希少疾患であるこれらの疾患の病態を明らかにすることができる。また、拠点診療施設の認定により、患者の適切な医療機関への受診を円滑にすることができる。これらの社会制度整備により、疾患による負担が強く多角的な支援が必要な患者を適切に選び出し、適切に厚生労働行政の施策を実施することができる。
本疾患群は働き盛りの青年から壮年期の男性や、子育て中の女性が罹患することが多く、医療の均てん化による適切な支援により早期の治療と社会復帰ができれば、労働力の損失も軽減でき、結果として医療費の削減にもつながることが期待される。
また、本研究班構築した登録システムによりこの疾患群に興味を持つ研究者が、比較的容易に、

質の高い研究を実施することが可能となるため、本疾患群に対する診断や治療法の知見も増加し、医療も進歩すると考える。

E．結論

現在、順調に作業は進んでおり、2018年度中には、診療ガイドラインや前向き登録追跡コホート研究、診療拠点病院整備が行われる予定であり、このインフラ整備により、消化管ポリポーシス疾患患者の医療の質的向上が期待できると考える。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

１.論文発表

1 Jpn J Clin Oncol, 13. Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study. 2017. Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, Ikematsu H, Kobayashi N, Hozawa A, Kushima R, Murakami Y, Ishikawa H, Nakajima T, Otake Y, Sakamoto T, Matsumoto M, Abe S, Mori M, Fujii T, Saito Y.

2 Fam Cancer, 16. Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution. 2017. Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, Ishikawa H.

3 Gastric Cancer, 20. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. 2017. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H.

4 Gastrointest Endosc, 86. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial. 2017. Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, Yoshida N, Hisada T, Kiriyama S, Matsuda K, Hayashi Y, Matsuda T, Osera S, Kaneko K, Utano K, Naito Y, Ishihara H, Kato M, Yoshimura K, Ishikawa H, Yamamoto H, Saito S.

5 PLoS One 2017 Apr 6, e0175182. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer. Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Konishi K, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Ishikawa H, Muto M.

6 医学のあゆみ, 2017. 介入研究からのがん予防のエビデンス. 武藤倫弘, 石川秀樹.

7 日本消化器病学会雑誌, 114, 腺腫性ポリポーシス－遺伝性大腸癌診断ガイドラインの解説と実臨床での対応－. 2017. 中島健, 石川秀樹, 斎藤豊.

8 新薬と臨牀, 66. MG-P(クエン酸マグネシウム製剤)準高張液を用いた大腸内視鏡検査前処置法の評価―非高齢者における有用性と安全性の評価―. 2017. 柚木崎紘司, 村上雅也, 松本裕子, 菊池珠希, 山﨑之良, 宮本勇人, 内橋孝史, 井上祐真, 川端一美, 田村公祐, 李兆亮, 杉田光司, 宮﨑純一, 田中弘教, 石川秀樹, 阿部孝.

9 Endoscopy, 49. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. 2017. Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Hori S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K.

10 Journal of cancer therapy, 8. Effects of

meat intake frequency and polymorphic cytochrome P450 2A6 activity on individual colorectal tumour risk in a Japanese cohort. 2017. Yamazaki H, Fujieda M, Shimizu M, Shiotani A, Shimabukuro M, Mure K, Takeshita T, Ishikawa H.

11 INTESTINE, 21. 通常内視鏡における存在診断能向上の検討　超高角視野内視鏡 a. FUSE. 2017. 工藤豊樹, 斎藤豊, 池松弘朗, 堀田欣一, 竹内洋司, 石川秀樹, 森悠一, 前田康晴, 工藤進英.

12 INTESTINE, 21. 通常内視鏡における存在診断能向上の検討　超高角視野内視鏡 b.オリンパス. 2017. 浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 緒方晴彦, 矢作直久, 石川秀樹, 田尻久雄.

13 胃と腸, 52. 広角内視鏡 Extra-wide-angle-view colonoscope の開発と有用性（第二報）. 2017. 浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 田尻久雄, 緒方晴彦, 矢作直久, 石川秀樹.

14 Dig Dis Sci, 62. Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. 2017. Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T.

15 がん転移学　上－がん転移のメカニズムと治療戦略:その基礎と臨床　増刊号. 大腸がん化学予防介入試験　－アスピリンを中心に. 2017. 石川秀樹.

16 実験医学増刊号, 35. アスピリンの大腸がん予防効果. 2017. 牟礼佳苗, 石川秀樹.

17 臨床消化器内科, 32. 大腸癌罹患と死亡の減少を目指した先制医療の現状と将来展望. 2017.石川秀樹.

18 診断と治療, 106. 大腸がんの化学予防. 2018. 石川秀樹.

19 Endoscopy International Open, E145-E155. Multiple convex demarcation line for prediction of benign depressed gastric lesions in magnifying narrow-band imaging. 2018. Kanesaka T, Uedo N, Yao K, Ezoe Y, Doyama H, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Arao M, Iwatsubo T, Iwagami H, Matsuno K, Muto M, Saito Y, Tomita Y.

20 Endoscopy, 50. Safety of cold snare polypectomy for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective exploratory study. 2018. Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, Ezoe Y, Arao M, Suzuki S, Iwatsubo T, Kato M, Tonai Y, Shichijo S, Yamasaki Y, Matsuura N, Nakahira H, Kanesaka T, Yamamoto S, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Uedo N, Ishihara R, Okada H, Iishi H.

21 Endoscopy, in-press. Delineation of the extent of early gastric cancer by magnifying narrow-band imaging and chromoendoscopy: a multicenter randomized controlled trial. 2018. Nagahama T, Yao K, Doyama H, Ueo T, Uchita K, Ishikawa H, Kanesaka T, Takeda Y, Wada K, Imamura K, Arima H, Shimokawa T.

22 Gastrointest Endosc, in-press. Comparison of the diagnostic performance between magnifying chromoendoscopy and magnifying narrow-band imaging for superficial colorectal neoplasm: an online survey. 2018. Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Murakami Y, Ishikawa H, Yao K, Saito Y.

２.学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

１. 特許取得
該当なし

２. 実用新案登録
該当なし

３. その他
特記事項なし

【JPS CQ1】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
主 CQ JPS が疑われる症例における確定診断をどのように行なうか。 副 CQ 1. JPS の家族歴のある無症状の症例に、本症の診断のために遺伝学的検査 (発症前診断 (リスク保有者診断)) または内視鏡検査、血液検査 (貧血・低アルブミン血症)・便潜血検査を行なうか？どの検査を、いつ行なうのか？ 2. 多発性若年性ポリープのある症例のうち、どのような症例に遺伝子検査を行なうか？JPS と診断した症例に遺伝子検査を行う意義はあるか？				
(				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	JPS の疑い			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) ／C (Comparisons, Controls) のリスト				
遺伝学的検査/画像検査 (内視鏡、その他の画像検査) /血液検査・便潜血検査/臨床症状や家族歴からの診断				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	(疫学) 遺伝学的検査 (解析法、病的バリアント、検出率) と phenotype		点	
O2	遺伝子診断のコスト		点	
O3	遺伝カウンセリング		点	
O4	遺伝子検査で phenotype を予測できる			
O5	内視鏡検査 (EGD,CS,SBCE, BAE) によるポリープの診断	益	点	
O6	内視鏡検査の偶発症	害	点	
O7	便潜血検査によるポリープ診断の正診率		点	
O8	内視鏡以外の画像検査 (超音波、CT) によるポリープの診断		点	
O9			点	
O10			点	
O11			点	
作成した CQ				
JPS が疑われる症例における確定診断をどのように行なうか。				

【JPS CQ2】

<table>
<tr><th colspan="5">スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)</th></tr>
<tr><td colspan="5">主 CQ JPS において消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランス、治療をどのように行なうのが良いか。

副 CQ
1. JPS の消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランスはどのような方法で、どのような頻度で行なうか？
2. JPS のポリープにはどのような治療が推奨されるか？(切除の適応になるのは？)
3. JPS の罹患部位の予防切除が推奨されるのはどのような時か？
4. 薬物療法は有効か？
5. 胃限局型の胃癌のサーベイランスをどうするのか？</td></tr>
<tr><th colspan="5">CQ の構成要素</th></tr>
<tr><th colspan="5">P (Patients, Problem, Population)</th></tr>
<tr><td>性別</td><td colspan="4">指定なし</td></tr>
<tr><td>年齢</td><td colspan="4">指定なし</td></tr>
<tr><td>疾患・病態</td><td colspan="4">JPS の消化管ポリープ・消化管悪性腫瘍</td></tr>
<tr><td>地理的要件</td><td colspan="4">指定なし</td></tr>
<tr><td>その他</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><th colspan="5">I (Interventions) ／C (Comparisons, Controls) のリスト</th></tr>
<tr><td colspan="5">内視鏡検査 (EGD、 CS、SBCE) /他の画像検査 (エコー、CT、MRI、造影)
内視鏡治療
外科治療
薬物療法</td></tr>
<tr><th colspan="5">O (Outcomes) のリスト</th></tr>
<tr><td></td><td>Outcome の内容</td><td>益か害か</td><td>重要度</td><td>採用可否</td></tr>
<tr><td>O1</td><td>(疫学) 小腸腸重積の頻度と発症年齢</td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O2</td><td>(疫学) 消化管悪性腫瘍の頻度と発症年齢</td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(疫学) 消化管出血の頻度と発症年齢</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(疫学) 貧血の頻度と発症年齢</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(疫学) その他の消化管合症状 (腹痛、便通異常、低蛋白血症、成長障害など) の頻度と発症年齢</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(疫学) 病型 (新生児乳児型、大腸限局型、胃限局型、全消化管型) の頻度</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>(疫学) 小腸ポリープの頻度</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>消化管ポリープの内視鏡サーベイランスの方法</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

	内視鏡検査の合併症	害		
	消化管ポリープ(5mm 以上?)の診断精度:内視鏡以外の画像検査			
	消化管ポリープ(5mm 以上?)の診断精度:便潜血検査			
O3	内視鏡治療による消化管症状や合併症(下血、貧血、腸重積、低蛋白血症、成長障害、消化管閉塞、消化管悪性腫瘍など)の改善や予防	益	点	
O4	内視鏡治療に伴う偶発症	害	点	
O5	薬物療法によるポリープ縮小	益	点	
O6	薬物療法の副作用	害	点	
O7	(疫学)外科療法が必要となる病態(胃限局型の予防的胃切除術の適応)		点	
O8	(疫学)胃限局型の胃癌の頻度と発症年齢		点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
JPSにおいて消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランス、治療をどのように行なうのが良いか。				

【JPS CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
JPS において消化管外病変のサーベイランスと治療はどのように行なうのが良いか。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	JPS の消化管外病変 (中枢神経、心血管、生殖器、遺伝性出血性毛細血管拡張症)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) ／C (Comparisons, Controls) のリスト				
頭部画像検査 心エコー				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	(疫学) 消化管外合併症 (中枢神経, 心血管、双角子宮など生殖器, 遺伝性毛細血管拡張症：hereditary hemorrhagic telangiectasia; HHT) の頻度、年齢、サーベイランス法、治療法		点	
O2			点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成した CQ				
JPS において消化管外病変のサーベイランスと治療はどのように行なうのが良いか。				

【PJS CQ1】

<table>
<tr><th colspan="5">スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)</th></tr>
<tr><td colspan="5">PJS が疑われる症例に対する遺伝学的検査はどうするか。

子どもが PJS と診断された両親の遺伝学的検査（発症前診断（リスク保有者診断））をどうするか。</td></tr>
<tr><th colspan="5">CQ の構成要素</th></tr>
<tr><th colspan="5">P （Patients, Problem, Population)</th></tr>
<tr><td>性別</td><td colspan="4">指定なし</td></tr>
<tr><td>年齢</td><td colspan="4">指定なし</td></tr>
<tr><td>疾患・病態</td><td colspan="4">Peutz-Jeghers 症候群の疑い</td></tr>
<tr><td>地理的要件</td><td colspan="4">指定なし</td></tr>
<tr><td>その他</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><th colspan="5">I （Interventions)／C （Comparisons, Controls) のリスト</th></tr>
<tr><td colspan="5">遺伝子検査/臨床症状や家族歴, 他の検査からの診断</td></tr>
<tr><th colspan="5">O （Outcomes) のリスト</th></tr>
<tr><th></th><th>Outcome の内容</th><th>益か害か</th><th>重要度</th><th>採用可否</th></tr>
<tr><td>O1</td><td>遺伝子検査の陽性率</td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O2</td><td>遺伝子検査のコスト</td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O3</td><td>小児における遺伝カウンセリング</td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O4</td><td>遺伝子検査で phenotype を予測できる</td><td>益</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>O5</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O6</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O7</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O8</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O9</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O10</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><td>O11</td><td></td><td></td><td>点</td><td></td></tr>
<tr><th colspan="5">作成した CQ</th></tr>
<tr><td colspan="5">PJS が疑われる症例に対する遺伝学的検査はどうするか。</td></tr>
</table>

【PJS CQ2】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）

**小腸腸重積症による開腹手術を回避するために，PJS 診断例のサーベイランスおよび治療はどうするか。
また，全消化管が検査されていない PJS 診断例の消化管ポリープの検索はどうするか。**

1.全消化管の内視鏡検査を何歳までに行なうか？
2.消化管ポリープの診断に内視鏡検査以外の画像検査は有用か？
3.小腸のサーベイランスは、どの手段で行うのが適しているか？
4.どれくらいの大きさのポリープは必ず切除しなければならないか？
5.どのようなときに外科治療を必要とするか？
6.薬物療法は有効か？
7.リスクのある家族（特に年下の弟妹）の消化管のサーベイランスは何歳から行うべきか？
8.小腸腸重積の外科治療時に術中内視鏡は必要か？
9.消化管サーベイランスは個別化すべきか、統一したプロトコールが推奨できるのか？

CQ の構成要素

P（Patients, Problem, Population）

性別	**指定なし**
年齢	**指定なし**
疾患・病態	**Peutz-Jeghers 症候群の消化管ポリープ・消化管悪性腫瘍**
地理的要件	**指定なし**
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト

内視鏡検査（EGD, CS, SBCE, BAE）/他の画像診断（エコー，CT，MRI，造影）
内視鏡治療
外科治療
薬物療法

O（Outcomes）のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	（疫学）小児の小腸腸重積の頻度と年齢			
O2	（疫学）小児の消化管悪性腫瘍の頻度と年齢		点	
O3	小腸腸重積・消化管閉塞の予防のための内視鏡検査と治療	益	点	
O4	内視鏡に伴う偶発症	害	点	
O5	薬物療法によるポリープ縮小	益	点	
O6	薬物療法の副作用	害	点	
O7	画像検査による診断	益	点	
O8	画像検査の合併症（鎮静，前処置）	害	点	
O9			点	
O10			点	
O11			点	

作成したCQ
小腸腸重積症による開腹手術を回避するために，PJS 診断例のサーベイランスおよび治療はどうするか。 また，全消化管が検査されていない PJS 診断例の消化管ポリープの検索はどうするか。

【PJS CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
消化管外病変のサーベイランスは必要か。必要な場合, 方法と頻度はどうするか。 色素沈着に対するコスメティックな効果を期待した治療はどうするか。				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	Peutz-Jeghers 症候群の消化管外腫瘍 (膵, 乳腺, 卵巣, 子宮, 精巣, 肺などの悪性腫瘍)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) ／C (Comparisons, Controls) のリスト				
エコー・MRI などの画像検査, 腫瘍マーカー/視診・触診				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	(疫学) 消化管外腫瘍の頻度と年齢		点	
O2	画像による腫瘍の早期診断	益	点	
O3	視診・触診によるスクリーニング	益	点	
O4	腫瘍マーカーによるスクリーニング	益	点	
O5	色素沈着に対する治療		点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成した CQ				
消化管外病変のサーベイランスは必要か。必要な場合, 方法と頻度はどうするか。 色素沈着に対するコスメティックな効果を期待した治療はどうするか。				

【Cowden CQ1】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
Cowden 症候群が疑われる症例における確定診断をどのように行なうのか。 診断の契機は何か？Testing criteria は何か？ 作成委員から提案された仮 CQ 1. 遺伝子検査はどの施設でできるか，いくらかかるか。また，遺伝カウンセリングでのポイントは。 2. Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群との相違はなにか。 3. 消化管ポリポーシスと特徴的な粘膜皮膚病変を認めた段階で、どの手順で診断に持っていくか（遺伝解析や検査法）？				
CQ の構成要素				
P （Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	Cowden 症候群の疑い			
地理的要件	指定なし			
その他				
I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト				
遺伝子検査/画像検査（内視鏡、その他の画像検査）/血液検査・便潜血検査/臨床症状や家族歴からの診断				
O （Outcomes）のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	遺伝子検査の正診率（陽性率）		点	
	遺伝子検査のコスト			
	遺伝カウンセリング			
O2	遺伝子検査で phenotype を予測できる	益	点	
O3	内視鏡検査（EGD,CS,SBCE,BAE）によるポリープの診断	益	点	
O4	内視鏡検査の偶発症	害	点	
O5	内視鏡以外の画像検査によるポリープの診断		点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成した CQ				
Cowden 症候群が疑われる症例における確定診断をどのように行なうのか。 どのような契機で診断されるのか？Testing criteria は何か？				

【Cowden CQ2】

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）

消化管ポリープの診断、サーベイランス、治療をどのように行なうのが良いのか。

作成委員から提案された仮 CQ
1. 定期的な消化管の検索の頻度と方法はどうするか。
2.消化管 Cancer surveilance を何歳から（特に女児）すべきか？
3.内視鏡的ﾎﾟﾘﾍﾟｸﾄﾐｰの間隔は（他のポリポーシス症候群との比較）？

CQ の構成要素

P （Patients, Problem, Population）

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	Cowden 症候群の消化管ポリープ・消化管悪性腫瘍
地理的要件	指定なし
その他	

I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト

内視鏡検査（EGD, CS, SBCE）/他の画像検査（エコー, CT, MRI, 造影）
内視鏡治療
外科治療
薬物療法

O （Outcomes）のリスト

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	EGD/CS によるポリープの診断 （outcome を明確にした方が良い）		点	
O2	SBCE/BAE によるポリープの診断 （outcome を明確にした方が良い）		点	
O3	EGD/CS によるポリープの治療	益	点	
O4	BAE によるポリープの治療	益	点	
O5	外科治療によるポリープ・腫瘍の治療			
O6	内視鏡検査による偶発症	害	点	
O7	消化管造影によるポリープの診断		点	
O8	腹部エコーによるポリープの診断		点	
O9	CT によるポリープの診断		点	
O10	MRE によるポリープの診断		点	
O11	（疫学）消化管悪性腫瘍合併の頻度、年齢		点	

作成した CQ

消化管ポリープの診断、サーベイランス、治療をどのように行なうのが良いのか。

【Cowden CQ3】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
消化管外病変のサーベイランスと治療をどのように行なうのが良いか。 作成委員から提案された仮 CQ 1. 乳房や甲状腺の定期健診は必要か。何歳から行うか。頻度は。(NCCN では乳癌2 5歳から、 2.消化管外の Cancer surveilance を何歳から (特に女児) すべきか？ 3.口腔内乳頭腫の処置は？ 4.小児期の精神運動発達のチェックは？ 5. 乳癌、甲状腺癌の術式は？				
CQ の構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	Cowden 症候群 (甲状腺癌、乳癌、女性生殖器腫瘍、口腔内乳頭腫、扁平上皮癌)			
地理的要件	指定なし			
その他				
I (Interventions) ／C (Comparisons, Controls) のリスト				
甲状腺エコー/血中腫瘍マーカー 乳房エコー/マンモグラフィー 腹部画像検査 (エコー、MRI) /血中腫瘍マーカー 口腔内乳頭腫の治療				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	(疫学) 甲状腺癌の頻度と発症年齢		点	
O2	(疫学) 乳癌の頻度と発症年齢		点	
O3	(疫学) 女性生殖器腫瘍の頻度と発症年齢		点	
O4	(疫学) 扁平上皮癌の頻度			
O5	(疫学) その他な消化管外腫瘍			
06	(疫学) 主に小児における精神運動発達関連合併症			
O7	甲状腺エコーによる腫瘍の早期発見	益	点	
O8	乳房エコーによる腫瘍の早期発見	益	点	
09	腹部画像権による腫瘍の早期発見	益	点	
O10	血中腫瘍マーカーによる腫瘍の早期発見	益	点	
O11	口腔内乳頭腫の治療	益	点	
012	口腔内乳頭腫の治療に伴う合併症	害	点	

O13	(疫学) アレルギー・免疫疾患の頻度		点	
O14	(疫学) 肝臓疾患の頻度			
015	乳癌、甲状腺癌の術式			
作成したCQ				
消化管外病変のサーベイランスと治療をどのように行なうのが良いか。				

【様式3-A　ガイドライン作成組織】

診療ガイドライン作成組織

（1）診療ガイドライン作成主体	学会・研究会名	厚労省消化管ポリーポーシス難病班 FAPは大腸癌研究会が主体 Cowden、PJS、JPSは日本家族性腫瘍学会と共同
	関連・協力学会名	大腸癌研究会　（学会からの承認が未）
	関連・協力学会名	日本消化器病学会　（学会からの承認が未）
	関連・協力学会名	日本消化器内視鏡学会(学会からの承認が未)
	関連・協力学会名	日本消化管学会　（学会からの承認が未）
	関連・協力学会名	日本家族性腫瘍学会
	関連・協力学会名	日本小児栄養消化器肝臓学会
	関連・協力学会名	日本小児外科学会

	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
（2）診療ガイドライン統括委員会	○	石川秀樹	京都府立医科大学　分子標的癌予防医学	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	厚労省消化管ポリーポーシス難病班委員長
		冨田尚裕	兵庫医科大学　外科学講座下部消化管外科	大腸癌研究会	
		大住省三	四国がんセンター	日本家族性腫瘍学会	統括委員
		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	日本家族性腫瘍学会	厚労省消化管ポリーポーシス難病班,論文化担当
		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	日本消化管学会	厚労省消化管ポリーポーシス難病班
		高山哲治	徳島大学大学院　医歯薬学研究部消化器内科学分野	日本消化器病学会	厚労省消化管ポリーポーシス難病班
		田中信治	広島大学病院　内視鏡診療科	日本消化器内視鏡学会	厚労省消化管ポリーポーシス難病班
		中山佳子	信州大学医学部附属病院　小児科	日本小児栄養消化器肝臓学会	厚労省消化管ポリーポーシス難病班
		秋山卓士	中電病院　小児外科	日本小児外科学会	
		土井悟		患者会代表	
		小林容子		患者会代表	
		山本博徳	自治医科大学　内科学講座消化器内科学部門		厚労省消化管ポリーポーシス難病班
		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		厚労省消化管ポリーポーシス難病班
		山本敏樹	日本大学　医学部内科学系消化器肝臓内科学分野		厚労省消化管ポリーポーシス難病班事務局

（3）診療ガイドライン作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		山本敏樹	日本大学　医学部内科学系消化器肝臓内科学分野		厚労省消化管ポリーポーシス難病班

（4）診療ガイドライン作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	石川秀樹	京都府立医科大学　分子標的癌予防医学	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	委員長
		山本博徳	自治医科大学　内科学講座消化器内科学部門	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	PJSリーダー
		阿部孝	宝塚市立病院　消化器内科		PJS担当
		佐野寧	佐野病院		PJS担当
		田近正洋	愛知県がんセンター中央病院　内視鏡部		PJS担当
		堀伸一郎	四国がんセンター　消化器内科		PJS担当
		中島健	国立がん研究センター中央病院　内視鏡科		PJS担当
		竹内洋司	大阪国際がんセンター　消化管内科		PJS担当
		熊谷秀規	自治医科大学　小児科学講座	日本小児栄養消化器肝臓学会	小児領域PJS、Cowden病担当
		中山佳子	信州大学医学部附属病院　小児科	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	小児領域PJS、JPS疾患担当
		内田恵一	三重大学 小児外科	日本小児外科学会	小児領域PJS担当
		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	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	PJS担当
		田中屋宏爾	岩国医療センター　外科		PJS担当
		石黒信吾	PCL病理細胞診センター		PJS担当
		吉田輝彦	国立がん研究センター研究所　遺伝医学研究分野		PJS担当
		川崎優子	兵庫県立大学　看護学部		PJS担当
		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	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	JPSリーダー
		小泉浩一	東京都立駒込病院　消化器内科		JPS担当
		樫田博史	近畿大学医学部　消化器内科		JPS担当
		田中信治	広島大学病院　内視鏡診療科	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	JPS担当
		佐藤康史	徳島大学大学院　医歯薬学研究部　地域消化器・総合内科学		JPS担当
		岩間達	埼玉県立小児医療センター　消化器肝臓科		小児領域JPS担当
		工藤孝広	順天堂大学医学部　小児科学講座		小児領域JPS担当担当
		深堀優	久留米大　小児外科	日本小児外科学会	小児領域JPS、Cowden病担当
		平田敬治	産業医科大学　第一外科		JPS担当
		斉田芳久	東邦大学医療センター大橋病院　外科		JPS担当
		新井正美	がん研有明病院　遺伝子診療部		JPS担当
		古川洋一	東京大学医科学研究所　先端医療研究センター　臨床ゲノム腫瘍学分野		JPS担当
		田村和朗	近畿大学　理工学部　生命科学科		JPS担当
		高山哲治	徳島大学大学院　医歯薬学研究部消化器内科学分野	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	Cowden病リーダー
		久保宜明	徳島大学大学院　医歯薬学研究部皮膚科学分野		Cowden病担当
		五十嵐正広	がん研有明病院　消化器センター		Cowden病担当
		土山寿志	石川県立中央病院　消化器内科		Cowden病担当
		堀松高博	京都大学医学部附属病院　がん薬物治療科		Cowden病担当
		岡志郎	広島大学病院　消化器代謝内科		Cowden病担当
		角田文彦	宮城県立こども病院　消化器科		小児領域Cowden担当
		佐々木美香	もりおかこども病院　小児科		小児領域Cowden担当
		冨田尚裕	兵庫医科大学　外科学講座下部消化管外科	大腸癌研究会	Cowden病担当
		山口達郎	がん・感染症センター　都立駒込病院　外科		Cowden病担当
		赤木究	埼玉県立がんセンター　腫瘍診断・予防科		Cowden病担当
		菅野康吉	栃木県立がんセンター研究所　がん遺伝子研究室・がん予防研究室		Cowden病担当
		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	厚労省消化管ポリーポーシス難病班	Cowden病担当

	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
（5）システマティックレビューチーム	調整中		
	坂本博次	自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門	
	江崎幹宏	九州大学大学院　病態機能内科学	
	川崎啓祐	岩手医科大学　内科学講座消化器内科消化管分野	
	六車尚樹	徳島大学大学院　医歯薬学研究部消化器内科学分野	
	田中久美子	徳島大学大学院　医歯薬学研究部消化器内科学分野	成人PJS担当
	佐渡智光	松本市立病院　小児科	小児領域PJS担当
	高木祐吾	久留米大学医学部　小児科学講座	小児領域PJS担当
	竹内一朗	国立成育医療研究センター　小児医療系総合診療部	小児領域PJS担当
	原朋子	埼玉県立小児医療センター　消化器肝臓科	小児領域PJS担当
	星雄介	仙台市立病院　小児科	小児領域PJS担当
	横山孝二	自治医科大学　小児科学講座	小児領域PJS担当
	立花奈緒	東京都立小児総合医療センター　小児消化器科	小児領域PJS担当
	井上幹大	三重大学 小児外科	小児領域PJS担当
	三井康裕		成人JPS担当
	塚原央之	秋田厚生連かづの厚生病院　小児科	小児領域JPS担当
	福岡智哉	大阪大学大学院医学系研究科　小児科学	小児領域JPS担当
	神保圭祐	順天堂大学医学部　小児科学講座	小児領域JPS担当
	七種伸行	久留米大　小児外科	小児領域JPS担当
	寺前智史	徳島大学大学院　医歯薬学研究部消化器内科学分野	成人Cowden担当
	塩畑健	岩手医科大学　小児科学講座	小児領域Cowden担当
	島庸介	南長野医療センター篠ノ井総合病院　小児科	小児領域Cowden担当
	南部隆亮	埼玉県立小児医療センター　消化器肝臓科	小児領域Cowden担当
	矢本真也	静岡県立こども病院　小児外科	小児領域Cowden担当
	本間仁	信州大学医学部附属病院　小児科	小児領域Cowden担当
	五味久仁子	大阪母子医療センター　小児科	小児領域Cowden担当
	本間貴士	宮城県立こども病院　消化器科	小児領域Cowden担当
	近藤園子	香川大学　小児科	小児領域Cowden担当

	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
（6）外部評価委員会	武藤倫弘	国立がん研究センター　社会と健康研究センター　予防研究部	
	松浦成昭	大阪国際がんセンター	
	岩間毅夫	埼玉医科大学総合医療センター　消化管・一般外科	