

若年性ポリポースの診療ガイドライン作成

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

希少疾患である若年性ポリポースについて、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、主に下記の3つの研究活動を行う。

- 1.希少疾患である本疾患の前向き登録追跡コホートシステムの試験計画書を作成し、予算が確保できた場合には、本邦における患者実態、治療内容を把握し、以前に私達のグループで作成した診断基準と重症度分類の妥当性を確認、治療実態を把握できる準備を行う。
- 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。
- 3.これらから得られた情報を、適切に公開、周知し、本疾患の診療拠点施設を認定し、周知する。

これらの作業は、班員、班長協力者等による積極的な協力により、行われており、2019年には、診療ガイドライン作成や診療拠点病院整備が完了する予定である。この社会基盤整備により、本疾患の医療の質的向上が期待できる。

A. 研究目的

希少疾患である若年性ポリポースについて、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、主に下記の3つの研究活動を行う。

- 1.希少疾患である本疾患の前向き登録追跡コホートシステムの試験計画書を作成し、予算が確保できた場合には、本邦における患者実態、治療内容を把握し、以前に私達のグループで作成した診断基準と重症度分類の妥当性を確認、治療実態を把握できる準備を行う。

- 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。

具体的には、消化管ポリポースのうち、遺伝性過誤腫性ポリポースの診療ガイドライン作成にむけたデータを集積する。

- 3.これらから得られた情報を、適切に公開、周知し、本疾患の診療拠点施設を認定し、周知する。

B. 研究結果の概要

登録追跡コホートシステムについては、Cowden

症候群でのシステムが完成すれば、それを流用する形で、開始する予定である。

臨床ガイドライン策定については、若年性ポリポースに関するクリニカル・クエッション(CQ)の設定とそれに関する文献検索を行った。

情報周知については、班活動内容について、ホームページでの公表を行っている。

C. 研究の実施経過

診療ガイドラインは、若年性ポリポースに関して、1)消化管病変のサーベイランス法、2)サーベイランス間隔、3)消化管悪性腫瘍の合併率をCQに設定し、文献検索を行った。

これらの作業は、班員、班長協力者等による積極的な協力により、行われており、2019年には、診療ガイドライン作成や診療拠点病院整備が完了する予定である。この社会基盤整備により、本疾患の医療の質的向上が期待できる。

G. 研究発表

特になし

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

希少疾患である Gardner 症候群について、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. 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準備を行う。
3. 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、このインフラ整備により、Gardner 症候群消化管ポリポー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

Gardner 症候群は、1951年に Gardner により報告された消化管ポリポー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、歯牙異常やデスモ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(腺腫性ポリポース)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モ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。デスモイド腫瘍の 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モ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 症候群およびデスモ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), デスモイド腫瘍(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。

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

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、特にデスモ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モ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モ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

1. 5年でマスター 消化器標準手術 消化器外科専門医への道. 2018/12/01. メジカルビュー社. ストーマ造設術・閉鎖術. 田島雄介, 天野邦彦, 石田秀行.
2. 消化器 疾病成り立ちと回復の促進6疾病と治療. 2018/12/10. メジカルフレンド社. 腸・腹膜疾患 ヘルニア. 幡野 哲, 辻美隆, 石田秀行.
3. 消化器 疾病成り立ちと回復の促進6疾病と治療. 2018/12/10. メジカルフレンド社. 腸・腹膜疾患 イレウス. 天野邦彦, 辻美隆, 石田秀行.
4. 消化器 疾病成り立ちと回復の促進6疾病と治療. 2018/12/10. メジカルフレンド社. 肛門疾患. 田島雄介, 辻 美隆, 石田秀行.
5. Anticancer Res. 38. Prognostic Significance of Conversion Surgery Following First- or Second-line Chemotherapy for Unresectable Gastric Cancer. Fukuchi M, Mochiki E, Ishiguro T, Kumagai Y, Ishibashi K, Ishida H.
6. Dis Esophagus. 31. Indocyanine green fluorescence angiography of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: efficacy of the 90-second rule. Kumagai Y, Hatano S, Sobajima J, Ishiguro T, Fukuchi M, Ishibashi K, Mochiki E, Nakajima Y, Ishida H.
7. Oncol Lett. 31. Vascular endothelial growth factors C and D and lymphangiogenesis at the early stage of esophageal squamous cell carcinoma progression. Kumagai Y, Tachikawa T, Higashi M, Sobajima J, Takahashi A, Amano K, Fukuchi M, Ishibashi K, Mochiki E, Yakabi K, Tamaru J, Ishida H.
8. In J Colorectal Dis. 33. Safety of FOLFOX6/XELOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of stage III colon cancer: phase II clinical study (The FACOS study). Kosugi C, Koda K, Ishibashi K, Yoshimatsu K, Tanaka S, Kato R, Kato H, Oya M, Narushima K, Mori M, Shuto K, Ishida H.
9. Surg Today. 49. Purse-string approximation vs. primary closure with a drain for stoma reversal surgery: results of a randomized clinical trial. Amano K, Ishida H, Kumamoto K, Okada N, Hatano S, Chika N, Tajima Y, Ohsawa T, Yokoyama M, Ishibashi K, Mochiki E.
10. Oncol Lett. 15. Aquaporin 1 expression is associated with response to adjuvant chemotherapy in stage II and III colorectal cancer. Imaizumi H, Ishibashi K, Takenoshita S, Ishida H.
11. 臨床外科. 73. 【機能温存と機能再建をめざした消化器外科手術-術後QOL向上のために】消化器外科手術後の機能温存評価法 外科生理学的視点. 持木 彫人, 伊藤 徹哉, 石畝 亨, 福地 稔, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 石田 秀行.
12. 日本外科感染症学会雑誌. 15. 【外科領域におけるドレーンの適正使用】腹会陰式直腸切断術における骨盤膿瘍・会陰創感染の軽減を目的としたsutured omentoplasty+closed suction drainage. 石橋 敬一郎, 近谷 賢一, 近 範泰, 幡野 哲, 天野 邦彦, 傍島 潤, 石畝 亨, 隈元 謙介, 福地 稔, 熊谷 洋一, 持木 彫人, 石田 秀行.
13. 消化器外科. 41. 忘れられない症例 家族性大腸腺腫症に合併したデスマイド腫瘍の姉妹例. 石田 秀行
14. 産科と婦人科. 85. 【婦人科医が注意すべき悪性腫瘍関連疾患の新知识-他科エキスパートに聞く】Peutz-Jeghers症候群. 石田 秀行, 石橋 敬一郎, 田島 雄介.
15. 胃と腸. 53. 【食道表在癌の拡大内視鏡診断-食道学会分類を検証する】SECNの意義. 熊谷 洋一, 天野 邦彦, 鈴木 興秀, 石畝 亨, 村松 俊輔, 幡野 哲, 伊藤 徹哉, 近 範泰, 牟田 優, 山本 梓, 近谷 賢一, 福地 稔, 石橋 敬一郎, 川田 研郎, 持木 彫人, 石田 秀行.
16. 臨床消化器内科. 33. 手技の解説 Endocyt oを使った内視鏡診断の実際 食道. 熊谷 洋一, 川田 研郎, 田久保 海誉, 相田 順子, 持木 彫人, 石田 秀行.
17. 癌と化学療法. 45. トラベクテジン療法後に切除可能となった巨大後腹膜脂肪肉腫の1例. 石畝 亨, 牟田 優, 伊藤 徹哉, 近 範泰, 幡野 哲, 天野 邦彦, 村松 俊輔, 鈴木 興秀, 豊増 嘉高, 福地 稔, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石田 秀行.
18. 癌と化学療法. 45. 大腸癌肝肺転移切除後補助化学療法の有効性の検討. 村松 俊輔, 近 範泰, 天野 邦彦, 幡野 哲, 石畝 亨, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石田 秀行, 杉山 阿斗, 井上 慶明, 青木 耕平, 福田 祐樹, 儀賀 理暁, 中山 光男.
19. 癌と化学療法. 45. 術前遺伝学的検査にてEPCAM遺伝子欠失によるリンチ症候群と診断した盲腸癌の1例. 山本 梓, 江口 英孝, 鈴木 興秀, 近 範泰, 伊藤 徹哉, 田島 雄介, 構 奈央, 長井 智則, 高井 泰, 關 博之, 赤木 究, 岡崎 康司, 石田 秀行.

20. 癌と化学療法. 45. 大腸癌穿孔の遠隔成績に原発巣の部位の影響はあるか. 幡野 哲, 牟田 優, 伊藤 徹哉, 近谷 賢一, 近 範泰, 山本 梓, 鈴木 興秀, 村松 俊輔, 天野 邦彦, 石畝 亨, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石田 秀行.
21. 胃と腸. 54. 【咽頭・食道内視鏡拡大観察の基本と最新知見】 食道領域のendocytoscopyの最新知見. 熊谷 洋一, 川田 研郎, 田久保 海誉, 相田 順子, 天野 邦彦, 鈴木 興秀, 石畝 亨, 村松 俊輔, 幡野 哲, 伊藤 徹哉, 近 範泰, 牟田 優, 山本 梓, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石田 秀行.

腺腫性ポリポージス

研究分担者： 田中信治 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 教授

研究要旨

希少疾患である腺腫性ポリポージスについて、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. 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準備を行う。
3. 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、2019年度中には、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、腺腫性ポリポージ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ジス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。また、大腸癌研究会においてこれらの疾患の診療ガイドラインは作成されているが、本疾患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はあまりできていない。

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. 本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が作成できるように大腸癌研究会診療ガイドライン作成グループと連携をとる。
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。

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

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富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、プロトコルのひな形の作成を行った。次年度中にエントリーを開始することを目標としている。

2 . 診療ガイドライン次回改定時における対応

腺腫性ポリポシスについては、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

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、2019年中には、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、腺腫性ポリポシスの医療の質的向上が期待できると考える。

G . 研究発表（関連する業績を含む）

論文発表

World J Gastroenterol. 25. Quest for the best endoscopic imaging modality for computer-assisted colonic polyp staging. Wimmer G, Gadermayr M, Wolkersdörfer G, Kwitt R, Tamaki T, Tischendorf J, Häfner M, Yoshida S, Tanaka S, Merhof D, Uhl A. Dig Endosc. In press. Standards of diagnostic colonoscopy for early-stage neoplasia: recommendations by an Asian private group. 2. Sano Y, Chiu HM, Li XB, Khomvilai S, Pisesongsa P, Co JT, Kawamura T, Kobayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Takeuchi Y, Imai K, Utsumi T, Teramoto A, Hirata D, Iwatate M, Singh R, Ng SC, Ho SH, Chiu P, Tajiri H. Intern Med. In press. Rectal Lymphoid Follicle Aphthous Lesions

Frequently Progress to Ulcerative Colitis with Proximal Extension. Hayashi R, Ueno Y, Tanaka S, Wakai M, Kumada J, Fujita A, Nomura M, Oka S, Ito M, Chayama K. *Dig Dis Sci.* in press. Dual Red Imaging Maintains Clear Visibility During Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. Tanaka H, Oka S, Tanaka S, Matsumoto K, Boda K, Yamashita K, Hirano D, Sumimoto K, Tamaru Y, Ninomiya Y, Hayashi N, Chayama K. *Endosc Int Open.* 6. Use of anticoagulants increases risk of bleeding after colorectal endoscopic submucosal dissection. Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Boda K, Hirano D, Sumimoto K, Mizumoto T, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, Hayashi N, Sanomura Y, Chayama K. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018 May. Short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial cecal tumors: a comparison between extension and nonextension into the appendiceal orifice. Boda K, Oka S, Tanaka S, Tanaka H, Matsumoto K, Yamashita K, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Hayashi N, Chayama K. *Comput Biol Med.* 102. Training of polyp staging systems using mixed imaging modalities. Wimmer G, Gadermayr M, Kwitt R, Häfner M, Tamaki T, Yoshida S, Tanaka S, Merhof D, Uhl A. *J Gastroenterol Hepatol.* 33. A watch-and-wait policy versus rituximab-combined chemotherapy in Japanese patients with intestinal follicular lymphoma. Tari A, Kitadai Y, Mouri R, Takigawa H, Asaoku H, Mihara K, Takata K, Fujihara M, Yoshino T, Koga T, Fujimori S, Tanaka S, Chayama K. *J Anus Rectum Colon.* 2 (Suppl 1). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. 10. Ishida H, Yamaguchi T, Tanakaya K, Akagi K, Inoue Y, Kumamoto K, Shimodaira H, Sekine S, Tanaka T, Chino A, Tomita N, Nakajima T, Hasegawa H, Hinoi T, Hirasawa A, Miyakura Y, Murakami Y, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, Hamaguchi T, 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, Sugihara K, Watanabe T, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Int J Clin Oncol.* 23. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. 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. 150-155. 33. Asia-Pacific Colorectal Screening score: A useful tool to stratify risk for colorectal advanced neoplasms in Vietnamese patients with irritable bowel syndrome. Quach DT, Hiyama T, Nguyen TA, Ly

HQ, Tanaka S.

Gastrointest Endosc. 87. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors: a large multicenter retrospective study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group. Boda K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Kunihiro M, Kuwai T, Hiraga Y, Furudo A, Terasaki M, Nakadoi K, Higashiyama M, Okanobu H, Akagi M, Chayama K.

Endoscopy. 50. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. Bogie RMM, Veldman MHJ, Snijders LARS, Winkens B, Kaltenbach T, Masclee AAM, Matsuda T, Rondagh EJA, Soetikno R, Tanaka S, Chiu HM, Sanduleanu-Dascalescu S.

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 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

Cowden症候群に関する研究

研究分担者 高山 哲治 徳島大学大学院・医歯薬学研究部・教授

研究要旨

Cowden症候群に関する我が国の実態調査の結果をまとめるとともに、諸外国における同症候群の最新の情報を収集する。これらの情報を元に、Mindsの診療ガイドライン作成方法にのっとり診療ガイドラインの作成を開始した。現在、C/Qの作成、文献検索は終了し、systematic reviewを行なっている。また、ガイドラインの総論部分及び各論部分は大部分が出来上がっている。

A．研究目的

Cowden症候群について、本邦での診療ガイドラインを作成する。我が国における診療実態を良く調べ流とともに、諸外国の文献検索を行い、診断及び治療に関する診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

まず、昨年度まで行った本邦におけるCowden症候群の実態調査を元に、ガイドラインのCQを作成した。CQに対する文献検索を行い、それぞれのCQごとにsystematic reviewを行なっている。

（倫理面への配慮）

患者さんを対象としない研究である。

C．研究結果

Cowden症候群のガイドラインでは、4つのCQを作成した。それぞれのCQに対して、文献検索を行った。また、それぞれの専門領域ごとにsystematic review teamを作り、reviewを行なっている。一方、ガイドライン本体の総論および各論を記載している。

D．考察

Cowden症候群の頻度は約25万人に一人とされているが、実際には診断されていない症例も多いと考えられている。また、診断されても、適切な治療や経過観察、癌のサーベイランスが行われていない症例が少なくないと考えられる。

本ガイドラインが完成することにより、Cowden症候群に対する理解、診断および治療の実際、また癌の適切なサーベイランスが普及すると考えられる。

F．健康危険情報

（総括研究報告書に記入）

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Kagemoto, Takayama T, et al. Detection of aberrant crypt foci with image-enhanced endoscopy. *Endosc Int Open*. 2018;6(8):E924-E933.
- 2) Mitsui Y, Takayama T, Ishida H, et al. First report of an Asian family with gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) revealed with the germline mutation of the APC exon 1B promoter region. *Gastric Cancer*. 2018 Nov;21(6):1058-1063.

2. 学会発表

- 1) 三井康裕, 高山哲治, 他. Gastric adenocarcinoma with proximal polyposis of the stomach (GAPPS) におけるAPC 遺伝子生殖細胞系列変異および臨床病理学的特徴. 第24回日本家族性腫瘍学会学術集会, 神戸, 2018.6.8-9

Peutz-Jeghers 症候群の医療水準向上及び均てん化のための研究

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

希少疾患である Peutz-Jeghers 症候群について、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. 本疾患の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。
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、2019年中には、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、Peutz-Jeghers 症候群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Peutz-Jeghers症候群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、本疾患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. 本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。
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。

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

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富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、プロトコルのひな形の作成を行った。次年度中に Peutz-Jeghers 症候群のエントリーを開始することを目標としている。

2. 診療ガイドライン作成

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 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。診療ガイドラインは次年度中に完了する見込みである。

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

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、Peutz-Jeghers 症候群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、低侵襲な内視鏡治療等による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、2019 年中には、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、Peutz-Jeghers 症候群患者の医療の質的向上が期待できると考える。

F . 文献

- 1) Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H, et al. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 72: 1209-1216, 2010
- 2) Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 74: 328-333, 2011
- 3) Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59: 975-986, 2010

G . 研究発表

1. 論文発表
 1. Yano, T., Shinozaki, S. and Yamamoto, H.: Crossed-clip strangulation for the management of small intestinal polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Endosc.* 30(5): 677, 2018.
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
該当なし

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患者会において情報収集を行い、多彩な病変による身体的負担が生じており、就学や就労等の社会生活上も様々な影響が生じていることが確認された。

A．研究目的

消化管良性多発腫瘍好発疾患の身体面のみならず精神・社会的側面を含む様々な生活上の負担・支障などについての情報収集を行い、その実態を把握しガイドライン運用に反映させる。

B．研究方法

消化管良性多発腫瘍好発疾患患者会で定期的で開催される集会において参加観察を行い、疾患に伴う身体状態と社会生活上の困難等についての実態を把握する。

倫理的配慮として、研究活動について説明の機会を設け、個人が特定できる情報は削除して情報共有を行う。

また、患者会へのフィードバックとして、疾患や医療情報に関する講演会の開催、個別困難事項に対するサポート、患者会活動を支援する。

C．研究結果

腺腫性ポリポースに併発するデスマイド腫瘍は、大腸手術以前から小児期に特発性に発症することもあり、化学療法など身体的負担が大きく確実な治療効果が得られないことから、就学にも多大なる影響を及ぼす。また、その増大により大腸内視鏡の施行が困難となり、十分な観察を妨げている実態が浮き彫りとなった。

一方、大腸手術後にデスマイド腫瘍の治療に難渋し手術を繰り返しながらも、年齢を重ね、縮小・消退した事例も複数名いた。

D．考察

腺腫性ポリポースに併発するデスマイド腫瘍は、様々な年代層で発症し、身体的負担のみならず、生活に及ぼす影響は大きく患者のQOLを低下させていると考えられた。

小児期の発症では長期にわたる治療が必要であり、成人後も継続して安心して医療を受けられる体制が必要である。

E．結論

消化管良性多発腫瘍好発疾患の多彩な病変に、継続して対応できる専門診療施設の拡充の必要性が示唆された。

G．研究発表

1. 論文発表
該当なし
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
なし
2. 実用新案登録
なし

小児における消化管ポリポース

分担研究者：中山 佳子 信州大学医学部附属病院 小児科 講師

研究要旨

消化管良性多発腫瘍好発疾患であるPeutz-Jeghers症候群、Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群、若年性ポリポース症候群の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作成作業が進行中である。「Minds診療ガイドライン作成の手引き2017」に準じて、クリニカルクエスチョンを設定し、エビデンスに基づく消化管内外の病変のサーベイランスと治療についてステートメントを検討中である。小児消化器病医と小児外科医が成人領域の専門家と協力し、国内の医療事情を考慮した診療ガイドラインを目指している点が特徴といえる。同時に国内からの小児のエビデンスのさらなる蓄積と移行期医療支援を考慮した、さらなる多角的な取組みの必要性が確認された。

A. 研究目的

希少疾患である消化管ポリポース(腺腫性ポリポース、Peutz-Jeghers症候群、Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群、若年性ポリポース症候群、Gardner症候群)の一部は小児期に発症し、慢性難治性の経過を示すことから、小児慢性特定疾病に指定された。小児期発症例の多くは成人期においても継続的な治療を要することから、小児期から成人期にかけてのシームレスな診療ガイドラインを整備し、均質な医療を提供することが本研究の目的である。

B. 研究方法

大腸癌研究会から遺伝性大腸癌診療ガイドラインとして公表されている腺腫性ポリポースとGardner症候群を除く、Peutz-Jeghers症候群、Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群、若年性ポリポース症候群の診療ガイドラインを作成することとした。小児領域の関連学会として、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児外科学会に協力を依頼し、統括委員、ならびに作成委員とシステマティックレビュー委員を3疾患それぞれに選出した。診療ガイドライン作成方法は、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に準拠するものとした。

(倫理面への配慮)

すでに公開された論文のレビューに基づく診療ガイドライン作成であることから、倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

平成30年7月5日に統括委員会を開催し、対象疾患が希少疾患であると同時に、消化器以外の多臓器の合併症をきたす可能性があることから、各疾患の疾患概要を解説すること、専

門領域を消化器以外に拡大し作成委員とシステマティックレビュー委員の追加が必要であること、網羅的な文献検索の予備検索からシステマティックレビュー委員の増員が必要であることが、統括委員会にて決定された。また、主研究者の負担を軽減するために、分担研究者である中山が小児領域担当と統括委員長を兼任することになった。これに伴い平成29年度の作成組織の再編と疾患概要の作成作業に時間を要したものの、平成31年1月27日に診療ガイドライン作成会議を開催し、作成作業を再開した。

作成組織の再編では、統括委員に小児外科から秋山卓士委員が就任した。小児領域の作成委員としては、Peutz-Jeghers症候群で小児科2名(熊谷秀規、中山佳子)と小児外科1名(内田恵一) Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群においては小児科3名(熊谷秀規、角田文彦、佐々木美香)と小児外科1名(深堀優) 若年性ポリポース症候群においては小児科3名(岩間達、工藤孝広、中山佳子)と小児外科1名(深堀優)が担当することとした。担当を決定するにあたり、消化管ポリポースの小児領域の診療経験が豊富な施設が限られていることから、委員が複数の疾患の担当することを可とした。また、システマティックレビュー委員としては、Peutz-Jeghers症候群においては小児科7名(竹内一朗、星雄介、横山孝二、佐渡智光、高木祐吾、立花奈緒、原朋子)と小児外科1名(井上幹大) Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群においては小児科7名(南部隆亮、島庸介、塩畑健、五味久仁子、本間仁、本間貴士、近藤園子)と小児外科1名(矢本真也) 若年性ポリポース症候群においては小児科4名(塚原央之、福岡

智哉、神保圭佑、倉沢伸吾)と小児外科1名(七種伸行)が担当することとした。

診療ガイドライン作成会議において、Peutz-Jeghers 症候群と Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群についてはそれぞれ4つのクリニカルクエスチョン、若年性ポリポース症候群については3つのクリニカルクエスチョンが設定された。クリニカルクエスチョンには、消化管良性腫瘍に加えて、消化管外病変のサーベイランスと治療についても網羅することとした。また、クリニカルクエスチョン設定にあたり、小児期発症例の特徴や対応が考慮されるよう、各委員から意見があった。さらに網羅的文献検索に基づくシステムティックレビューにおいて、小児データの抽出に小児領域の委員が中心となり作業を進めた。

この作業の過程で、日本人の小児におけるエビデンスは極めて不足していることが示された。このため小児期の病態を明らかにするために、まずは症例報告からエビデンスを発信していくことが重要と考えた。症例報告は3歳で小腸腸重積を合併した Peutz-jeghers 症候群の症例であり、海外の診療ガイドラインで推奨している年齢よりも若年から消化管サーベイランスが必要な症例があることを示した。学会報告では、先天性心疾患を合併した若年性ポリポース症候群の兄弟例を報告した。

D . 考察

Peutz-Jeghers症候群、Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群、若年性ポリポース症候群の診療ガイドライン作成過程において、改めて本疾患群が小児期から成人期にかけて消化管良性腫瘍の適切なサーベイランス、治療を継続的に要する難治性疾患であることが確認された。一方、小児と成人における病態の相違点として、消化管悪性腫瘍は小児期には少なく年齢とともに増加すること、消化管外合併症については先天性のものとは後天性のものによって異なる対応を要することが推測された。本診療ガイドラインが、最適なサーベイランスあるいは治療の在り方を示すことに貢献するものと考えられた。

消化管ポリポースの各疾患は、2018年時点で小児慢性特定疾病に指定されているものの、指定難病の対象外である。このため小児期発症例において20歳の時点で支援が中止される。小児から成人期への移行期に、適切な移行期医療を提供するための枠組みが十分とはいえない。今後、移行期医療を考慮した医療、行政、社会における取り組みが必要と考えられる。

E . 結論

消化管良性多発腫瘍好発疾である Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群/PTEN 過誤

腫症候群、若年性ポリポース症候群の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作成作業が進行中である。これらの疾患は希少疾患であり、同時に多臓器にわたるサーベイランスと治療が必要であることから、本診療ガイドラインが当該疾患の医療水準の向上に貢献することが期待される。同時に移行期医療支援を考慮した、さらなる多角的な取り組みが必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Clin J Gastroenterol. 2019 Mar 19. Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with non sense mutation of STK11. Sado T, Nakayama Y, Kato S, Homma H, Kusakari M, Hidaka N, Gomi S, Takamizawa S, Kosho T, Saito S, Sogano K.

2. 学会発表

1. 小川瑛雄, 倉沢伸吾, 本間仁, 加藤沢子, 草刈麻衣, 日高奈緒, 中山佳子, 高見澤滋, 好沢克, 畑田智子. 先天性心疾患を合併した若年性ポリポース症候群の一家系. 第45回日本小児栄養消化器肝臓学会 平成30年10月7日, 埼玉
2. Akio Ogawa, Shingo Kurasawa, Hitoshi Honma, Sawako Kato, Mai Kusakari, Nao Hidaka, Yoshiko Nakayama, Shigeru Takamizawa, Katsumi Yoshizawa, Tomoko Hatata. BMPR1A variant as a candidate gene predisposed to juvenile polyposis syndrome associated congenital heart defects of familial aggregation. The 14th Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Meeting. 2018年10月24日, Bangkok

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

該当なし

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
分担研究報告書

分担研究者：山本 敏樹 日本大学医学部・准教授

研究要旨

消化管良性多発腫瘍好発疾患は希少疾患であり、全国で均質な医療を実施するため、また今後の医療の質の向上に寄与するために小児から成人にかけてのシームレスなガイドラインを作成する。

A . 研究目的

希少疾患である、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に、Mindsに準拠した、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。

B . 研究方法

内科、外科、小児科、皮膚科、整形外科、疫学、看護など幅広い領域の専門家をガイドライン作成メンバーに選出し、Mindsの「希少疾患など、エビデンスが少ない領域での新亜量ガイドライン作成」という提案に基づき診療ガイドラインを作成する。
(倫理面への配慮)
特に問題となる事象はない。

C . 研究結果

Peutz-Jeghers症候群、Cowden病、若年性ポリポーシス症候群の3疾患について、それぞれ研究分担者の山本博徳、高山哲治、松本主之を作成のリーダーとし、クリニカルクエスチョンを決定し、キーワードによる文献検索、必要な文献の選定・収集が行われ、現在システマティックレビューを行っております。

D . 考察

本年度内に結果をまとめ、パブリックコメントを終えて完成させる予定である。

E . 結論

本診療ガイドラインを作成することで、希少疾患ではあるが、全国で均質な医療を実施することができるようになり、医療の質の向上に寄与すると考える。

G . 研究発表

1. 論文発表
該当なし
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
該当なし

腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 西田 佳弘 名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科教授

研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを日本整形外科学会が主導する軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会と協力して策定した。デスマイドに対する国際診療ガイドライン策定会議に参加して、作成に関わり、日本のガイドラインと比較検討した。

A. 研究目的

希少腫瘍であるデスマイド型線維腫症は腹腔内発生と腹腔外発生では診療方法が異なる。腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを策定することを目的とする。また海外でもデスマイド型線維腫症の診療ガイドラインの策定が進んでいるため、比較検証するために、海外のガイドライン策定会議に参加して内容を評価することも目的とする。

B. 研究方法

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会が主導する軟部腫瘍診療ガイドライン改訂第3版策定委員会と協力して、合同してシステマティックレビュー(SR)委員を選定、SRを実施し、クリニカルクエスチョンに対する推奨文、推奨の強さ、エビデンスの強さを決定した。決定したガイドライン草案を関連諸学会に送付し、パブリックコメントを求めた。

(倫理面への配慮)

策定委員の利益相反がガイドライン策定に影響しないように配慮した。

C. 研究結果

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会が主導する軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会と協力してデスマイド診療ガイドライン

D. 考察

希少腫瘍であるデスマイド型線維腫症の診療ガイドライン策定におけるSRについてはエビデンスレベルの低い論文しかなく、強い推奨できる推奨文はなかった。しかし希少疾患こそ、医療者、患者・家族が参考とすべきガイドラインが必要であると考えられた。

E. 結論

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを策定した。デスマイド国際診療ガイドライン策定に関わった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Is immunohistochemical staining for α -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis?: a multi-institutional study. Koike H, Nishida Y, et al. Hum Pathol. 2019 Feb;84:155-163.

Successful treatment of a recurrent chest wall desmoid tumor with cyclooxygenase-2 inhibitors. Kaiho T, Nishida Y, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Mar;157(3): e195-e197.

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

該当なし