

# 若年性ポリポーシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome; JPS) (案)

## 1. 概要

### < 概念 >

全消化管に過誤腫性ポリープである若年性ポリープが多発する常染色体優性遺伝性疾患である。常染色体優性遺伝ではあるが、約 25% は家族歴のない孤発例である。生涯ポリープ数は 5-200 程度であり、発生部位、時期により全消化管型、胃限局型、大腸限局型、新生児・乳児期発症型に分類される。中枢神経系・心血管系・腸管の奇形、双角子宮、遺伝性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia; HHT) を合併することもある。

### < 原因 >

Transforming growth factor (TGF)- 経路による細胞増殖抑制のシグナル伝達系を介して、細胞の増殖やアポトーシスを制御する腫瘍抑制遺伝子である第 18 番染色体長腕に存在する SMAD4 遺伝子と第 10 番染色体長腕に存在する BMPR1A 遺伝子の異常である。

### < 頻度 >

1.6~10 万人に 1 人とされている。

### < 症状 >

消化管に多発するポリープによる腸重責、出血により腹痛、血便が認められる。蛋白漏出性胃腸症に伴う低蛋白血症、低栄養をきたすこともある。中枢神経系・心血管系・腸管奇形の合併に伴う症状や HHT 合併に伴い吐下血、血便をきたす場合もある。

### < 治療法 >

根治のための治療法はない。症状の原因となっているポリープに対しては内視鏡的切除が、内視鏡的に対応が困難な多数のポリープには外科的切除が推奨されている。腸重積や癌の予防目的に 5mm 以上のポリープに対しては内視鏡切除が望ましい。また、chemoprevention としては非ステロイド性消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) の有効性が報告されている。

### < 予後 >

大多数の症例が 20 歳までに発症し、以降消化管癌の高危険群 (9-68%) であるため、定期的なサーベイランスが必要である。

## 2. 診断

### 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。
4. 胃に 10 個以上の若年性ポリープが認められる。

(1~3 は、1988 年 Jass らによる診断基準、4 は本邦に多い胃限局型の拾い上げのため設定)  
(Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. Histopathology. 1988; 13: 619-30.)

### 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、遺伝性混合ポリポーシス症候群**

#### 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のすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Aのうち1項目以上+Bのすべてを満たしかつDを満たしたもの

Probable: Aのうち1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。

1. アルブミン値 3.0 g/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
- 多発するポリープにより、上記のいずれかを有する症例を重症とする。

#### 登録システムの項目提案

1. 病型 (全消化管型、大腸限局型、胃限局型、新生児・乳児期発症例、病型不明)
2. 各部位ごとのポリープ数(食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸)
3. 遺伝子変異 (*SMAD4*(変異部位)、*BMPR1A*(変異部位)、その他(変異部位)、なし、未検)
4. 手術歴 (あり(理由、術式、時期)、なし)
5. 悪性腫瘍合併 (あり(部位、stage)、なし)
6. 遺伝性出血性末梢血管拡張症合併(あり、なし)
7. Hb 値
8. Alb 値
9. ポリポーシスに起因する腸閉塞・腸重積合併(あり、なし)

#### CQ

1. JPS のリスクのある小児は何歳までに遺伝子検査を行うべきか。
2. JPS のリスクのある小児、もしくはJPSの確診症例は何歳からサーベイランス内視鏡検査を行うべきか。
3. 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。
4. 小児の単発のJPはfollowの内視鏡検査を行うべきか。
5. chemopreventionは有用か。
6. 悪性腫瘍合併のリスク因子は何か。
7. 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。
8. 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。
9. JPSのポリープの切除適応になるのは？
10. JPS 確診例の家族に対して遺伝子検査や内視鏡検査を行うべきか。
11. 外科的切除の役割は？

【様式3-Cスコープ(案)】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	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-若年性ポリポシス症候群
(2) 目的	若年性ポリポシ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の作成
(3) トピック	若年性ポリポシス症候群は希少疾患であることから、疾患の自然史を明らかにし、サーベイランスまたは治療に関する標準的な診療のあり方を示す。
(4) 想定される利用者、利用施設	内科、外科、小児科、小児外科、病理、遺伝医学などすべての医師、看護師、遺伝カウンセラー等の医療従事者全般
(5) 既存ガイドラインとの関係	本邦において本疾患の診療ガイドラインは作成されていないが、大腸ポリープ診療ガイドライン2014に本症に伴う消化管悪性腫瘍に対するサーベイランス法のCQが含まれる。海外ではACG、小児でAACRから診療ガイドラインが公表されている、既存の診療ガイドラインあるいは海外の診療ガイドラインを参考にしつつ、新たなエビデンスと国内の診療体制に適合した疾患全般を網羅する新たな診療ガイドラインの初版となる。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1
	重要臨床課題2
	重要臨床課題3
	重要臨床課題4
(7) ガイドラインがカバーする範囲	若年性ポリポシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome) の診断、サーベイランス、治療を年齢の制限なく本診療ガイドラインの対象とする。 <u>発端者の血縁者のリスク評価(本診療ガイドラインに含むかを全体会議で検討)。</u>
(8) クリニカルエッセイ(CQ)リスト	CQ1
	CQ2
	CQ3
	CQ4
2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	2019年3月から2019年4月システマティックレビュー(SR)委員によるレビュー 2019年5月から2019年6月SRレポート作成 (上記スケジュールについては今後要検討)
(2) エビデンスの検索	データベース 個別研究: PubMed, 医中誌 システマティックレビュー(SR) / メタアナリシス(MA): PubMedとCochrane Review, 医中誌 診療ガイドライン: Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds)  検索語に関しては作成グループからのPICOフォーマットに準じる。 キーワード(疾患名、類似疾患名等): グループリーダーが中心となり作成グループで決定する。 検索対象期間: ○○～検索日
(3) 文献の選択基準、除外基準	既存の診療ガイドライン、SR/MA、個別研究、症例報告、エキスパートオピニオンの優先順位で検索する。優先順位の高い研究で十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。文献の選択基準に、自然史に関するアウトカムを含める場合には、症例報告を含め検索の対象とする。 人を対象とした研究を基本とし、年齢や性別の制限を設けない。 本疾患の海外の特定地域の偏在はないと考え、日本語と英語論文を採用する。
(4) エビデンスの評価と統合の方法	Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年に準じて、エビデンス総体を作成する。希少疾患であることから、定性的なSRを主体とする。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	本疾患は希少疾患であることから、SRに基づく自然史を疾患概説に述べる。 当初CQとして抽出された課題であっても、症例報告や症例集積の論文しか入手できない場合には、推奨度のないステートメントあるいはサイドメモなどとして疾患概説に記述する。この際にSRの結果に加えて、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価する。 推奨の強さの決定は、ガイドライン作成委員会が投票を行い、7割以上の推奨の一致を持って決定する。一致しない場合は、議論を行い3回まで投票を行い、それでも決まらない場合は「推奨度なし」とし、その理由をガイドラインに記す。 エビデンスが極めて乏しく、診療ガイドライン作成グループによる合意形成プロセスでも合意に達しないICQについては、推奨を作成せずに、future research questionとして研究提言に留める。 上記のプロセスはメール会議も可とする。 作成方法の詳細は、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年に基づく。
(2) 最終化	パブリックコメント、外部評価の過程を経て、2019年9月を目標に完成させる。
(3) 外部評価の具体的方法	GRADEシステムに準ずる。
(4) 公開の予定	000000000

## カウデン症候群（案）

### 1 概要

- ・ カウデン症候群は、皮膚、粘膜、乳房、甲状腺、子宮内膜、消化管、脳などの様々な臓器に過誤腫性病変を多発する症候群である。
- ・ 原因遺伝子として PTEN 遺伝子が同定されており、常染色体優性遺伝形式をとることから、PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS, PTEN 過誤腫症候群)とも呼ばれている(サイドメモ 1)。
- ・ 乳がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、大腸がん、腎がん、その他の悪性腫瘍を合併するリスクが高く、適切なサーベイランスが必要である。

### [臨床像]

- ・ 多発性粘膜皮膚病変はほとんどの症例に発症するが、
- ・ 巨頭症を呈し、

### [頻度]

200,000 人に一人とされている。しかし、カウデン症候群と診断されていない症例が少なからず存在すると考えられ、実際にはもう少し多い可能性がある。(Nelen MR,1999, Pilarski R,2004)

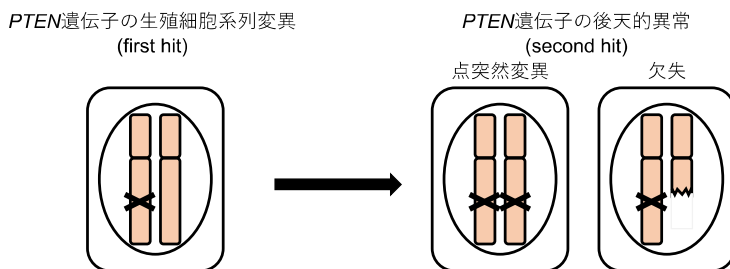
### [原因遺伝子]

第 10 番染色体長腕の *PTEN*(phosphatase and tensine homolog) 遺伝子

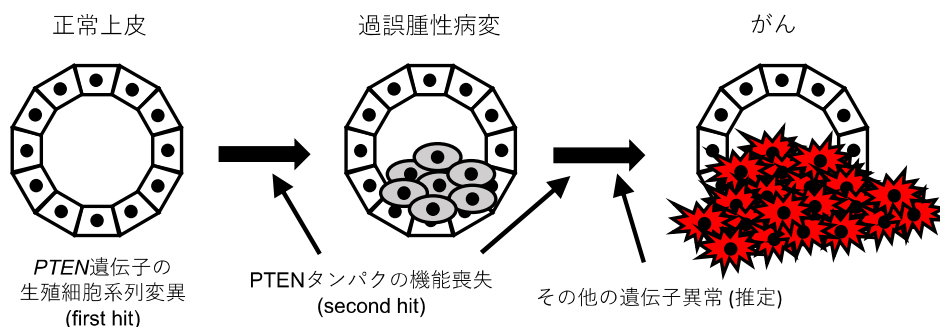
### [遺伝形式]

常染色体優性遺伝

### [過誤腫及びがんの発生機序]



PTEN 遺伝子の一方のアレルに生殖細胞系列変異 (first hit) を有する細胞において、もう一方のアレルに後天的に点突然変異や欠失 (second hit) が起こることにより、PTEN タンパクの機能が喪失する。



PTEN 遺伝子の機能喪失による PI3K/AKT/mTOR 経路活性亢進やゲノムの不安定化などが、過誤腫性病変の発生やがん化を引き起す。さらに、その他の遺伝子異常が加わることにより、がん化が加速すると推定される。

### サイドメモ 1

PTEN 関連疾患には、カウデン症候群、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群 (BRRS)、プロテウス症候群 (PS) およびプロテウス様症候群などが含まれる。最近の遺伝学的検査の進歩により、PTEN 変異を有する症候群をまとめて PTEN 過誤腫性症候群と総称する傾向にある。

### サイドメモ 2

浸透率と関連症候群

【様式3-Cスコープ(案)】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1) タイトル	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-Cowden症候群/PTEN過誤腫症候	
(2) 目的	Cowden症候群/PTEN過誤腫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	
(3) トピック	Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群は希少疾患であることから、重要臨床課題として疾患	
(4) 想定される利用者、利用施設	内科、外科、小児科、小児外科、病理、遺伝医学などすべての医師、看護師、遺伝カウンセラー等の医療従事者全般	
(5) 既存ガイドラインとの関係	本邦において本疾患の診療ガイドラインは作成されていないが、大腸ポリープ診療ガイドライン2014に本症に合併する悪性腫瘍のサーベイランスに関するCQが含まれる。海外ではNCCNから診療ガイドラインが公表されている。既存の診療ガイドラインあるいは海外の診療ガイドラインを参考にしつつ、新たなエビデンスと国内の診療体制に適合した疾患全般を網羅する新たな診療ガイドラインの初版となる。	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1	皮膚病変の特徴は何か。どの部位のどのような皮膚病変に注目すべきか？
	重要臨床課題2	消化管ポリープの治療をどうすべきか？消化管ポリープを内視鏡的に切除すべきか？どのようなポリープを切除すべきか？
	重要臨床課題3	乳がんのサーベイランスをどのように行なうべきか。乳房の定期健診を何歳から行うか。(NCCNでは乳癌25歳から)
	重要臨床課題4	どのような症例にPTEN遺伝子検査を行うべきか？
(7) ガイドラインがカバーする範囲	Cowden症候群(Cowden syndrome:CD)/PTEN過誤腫症候群(PTEN hamartoma tumor syndrome:PHTS)[Bannayan-Riley-Ruvalcaba(バナヤン・ライリー・ルバルカバ)症候群(BRRS)、成人レルミット・デュクロ病(Adult Lhermitte-Duclos disease(小脳腫瘍))を含む、Proteus-like syndromeおよびProteus syndromeは含まない]の診断、サーベイランス、治療を年齢の制限なく本診療ガイドラインの対象とする。	
(8) クリニカルエッセンス(CQ)リスト	CQ1	どういった皮膚病変を見たときに皮膚科専門医と連携し、Cowden症候群の診断に結びつけるか？
	CQ2	Cowden症候群の消化管ポリープに対する治療方針は？
	CQ3	乳癌の治療、サーベイランスをどのように行うのか？
	CQ4	大基準や小基準のうち、いずれを何項目満たす症例にPTEN検査を行うべきか？
2. システマティックレビューに関する事項		
(1) 実施スケジュール	2019年1月から2019年3月システマティックレビュー(SR)委員によるレビュー 2019年4月から2019年5月SRレポート作成	
(2) エビデンスの検索	データベース 個別研究:PubMed、医中誌 システマティックレビュー(SR)/メタアナリシス(MA):PubMedとCochrane Review、医中誌 診療ガイドライン:Guideline International NetworkのInternational Guideline Library、日本医療機能評価機構EBM普及推進事業(Minds) 検索語に関しては作成グループからのPICOフォーマットに準じる。 キーワード(疾患名、類似疾患名等):グループリーダーが中心となり作成グループで決定する。 検索対象期間:1991年~検索日	
(3) 文献の選択基準、除外基準	既存の診療ガイドライン、SR/MA、個別研究、症例報告、エキスパートオピニオンの優先順位で検索する。優先順位の高い研究で十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。文献の選択基準に、自然史に関するアウトカムを含める場合には、症例報告を含め検索の対象とする。 人を対象とした研究を基本とし、年齢や性別の制限を設けない。 本疾患の海外の特定地域の偏在はないと考え、日本語と英語論文を採用する。	
(4) エビデンスの評価と統合の方法	Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年に準じて、エビデンス総体を作成する。希少疾患であることから、定性的なSRを主体とする。	
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項		
(1) 推奨作成の基本方針	本疾患は希少疾患であることから、SRに基づく自然史を疾患概説に述べる。 当初CQとして抽出された課題であっても、症例報告や症例集積の論文しか入手できない場合には、推奨度のないステートメントあるいはサイドメモなどとして疾患概説に記述する。この際にSRの結果に加えて、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価する。 推奨の強さの決定は、ガイドライン作成委員会が投票を行い、7割以上の推奨の一致を持って決定する。一致しない場合は、議論を行い3回まで投票を行い、それでも決まらない場合は「推奨度なし」とし、その理由をガイドラインに記す。 エビデンスが極めて乏しく、診療ガイドライン作成グループによる合意形成プロセスでも合意に達しないICQについては、推奨を作成せずに、future research questionとして研究提言に留める。 上記のプロセスはメール会議も可とする。 作成方法の詳細は、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年に基づく。	
(2) 最終化	パブリックコメント、外部評価の過程を経て、2019年9月を目標に完成させる。	
(3) 外部評価の具体的方法	GRADEシステムに準ずる。	
(4) 公開の予定	家族性腫瘍学会雑誌「家族性腫瘍」に投稿し、公開する(2019年12月号目標)。〇〇雑誌への英文版の投稿を目指す。 厚労省難病班(石川秀樹班長)が主体となり作成する。公開後の著作権、版権は日本家族性腫瘍学会が有する。日本家族性腫瘍学会は、石川秀樹班長と協議のうえ、本診療ガイドラインの改訂を予定する。(全体会議で検討)	

## Peutz-Jeghers 症候群（素）

### 1 概要

- Peutz-Jeghers 症候群は 1921 年に Peutz により 1 家系が報告され、1949 年に Jeghers らにより疾患概念が提唱された疾患で、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、指尖部を中心とする皮膚、粘膜の色素斑を特徴とする<sup>1</sup>。
- 常染色体優性遺伝ではあるが発症者の約 17～40%は家族歴がない孤発例である。
- 本症候群で見られる過誤腫性ポリープは粘膜上皮の過誤腫的過形成、粘膜筋板からの平滑筋線維束の樹枝状増生が特徴であり、Peutz-Jeghers ポリープと呼ばれている。
- 食道を含む全消化管、乳房、睪、子宮、卵巣、肺、精巣など、種々の悪性腫瘍の発生が高頻度に認められ、適切なサーベイランスが必要である。

#### [臨床像]

- 色素斑は出生時から幼児期に発生し、思春期まで増加する。成人すると目立たなくなることもあるが、頬粘膜には残っていることが多い。
- Peutz-Jeghers ポリープ増大により、慢性出血による黒色便・貧血、腹痛、嘔吐などの症状を引き起こす。15 mm以上に増大したポリープは腸重積をきたすことがあり、腸重積により外科的治療を余儀なくされることも多い。

#### [頻度]

およそ出生 5～20 万に 1 件の割合とされており<sup>2</sup>、本邦での患者数は約 600～2400 人と推測される。

#### [原因遺伝子]

第 19 番染色体短腕上(19p13.3)に存在する *STK11* 遺伝子<sup>3</sup>

Peutz-Jeghers 症候群症例の 94%で配列分析もしくは遺伝子標的化欠失/重複分析により *STK11* 遺伝子変異が検出されると報告されている<sup>4</sup>。*STK11* は AMP 活性化プロテインキナーゼ(AMPK)をリン酸化して活性化するセリンスレオニンキナーゼであり<sup>5</sup>、人体の組織に広く発現している。活性化された AMPK は細胞内のエネルギー代謝の調整、細胞周期の進行抑制、細胞分化の抑制、細胞極性の調節、アポトーシスの誘導、DNA 障害に対する修復機能など様々な役割を果たしている<sup>5, 6</sup>。

#### [遺伝形式]

常染色体優性遺伝

#### [Peutz-Jeghers ポリープ形成のメカニズム]

*STK11* ノックアウトマウスに発生する Peutz-Jeghers ポリープでは活性化 AMPK により不活化される mammalian target of rapamycin complex1 (mTORC1)、hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)といった蛋白質合成や細胞増殖にかかわる因子の発現が増加しており、これらの因子が Peutz-Jeghers ポリープ発生に重要な役割を果たしていると考えられているが、詳細な機序は明らかになっていない<sup>7</sup>。

## 2 診断

### 1) 診断基準

以下の診断基準が難病班から提唱されている。

#### A．症状

- 1．口唇、口腔、指尖部などに 1～5mm ほどの色素斑を認める。

#### B．検査所見

- 1．画像検査所見：上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、小腸内視鏡検査（小腸カプセル内視鏡検査またはバルーン小腸内視鏡検査）で、食道を除く、いずれかの消化管に過誤腫性ポリープを認める。

2. 病理所見：過誤腫性ポリープが粘膜上皮の過誤腫の過形成、粘膜筋板からの平滑筋線維束の樹枝状増生の所見を有し、Peutz-Jeghers ポリープと診断できる。

### C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性大腸腺腫症、若年性ポリポーシス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポーシス、serrated polyposis 症候群、Cronkhite-Canada 症候群、遺伝性混合ポリポーシス症候群

### D. 遺伝学的検査

1. LKB1/STK11 遺伝子の生殖細胞変異

#### < 診断のカテゴリー >

1. Aを満たし、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を満たし、近親者に Peutz-Jeghers 症候群の家族歴を有し、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
3. Bの2項目を満たし、近親者に Peutz-Jeghers 症候群の家族歴を有し、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
4. B - 1を満たし、B - 2を複数の病変で満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

## 2) 臨床症状の特徴

### a) 過誤腫性ポリポーシス

Peutz-Jeghers ポリープは病理学的には粘膜上皮の過誤腫の過形成、粘膜筋板からの平滑筋線維束の樹枝状増生の所見を有し、食道を除く全消化管に認められる。特に十二指腸から上部空腸に多く認められることが多い。ポリープ増大により、慢性出血による黒色便・貧血、腹痛、嘔吐などの症状を引き起こす。15 mm以上に増大したポリープは腸重積をきたすことがあり、腸重積により外科的治療を余儀なくされることも多い。非手術率は20歳時で30%であり10代でPJSと診断された時に手術が行われている例が多い。

小腸の Peutz-Jeghers ポリープに対して従来は開腹手術が行われてきたが、バルーン内視鏡により内視鏡的な治療が可能となった。バルーン内視鏡を用いて Peutz-Jeghers ポリープを切除することにより、その後の開腹手術が回避できる可能性があることが報告されている<sup>8</sup>。開腹手術により術後癒着が生じてしまうと、BAEによる深部小腸への挿入が困難になってしまうため、可能な限り内視鏡的治療を試み、できる限り開腹手術を回避するように努めるべきである。このためには腸重積を来す前に診断し内視鏡的治療を開始する必要があり、Peutz-Jeghers 症候群と診断された、または Peutz-Jeghers 症候群を疑う症例に対しては8歳程度までに一度は内視鏡による評価を行うべきである<sup>9</sup>。

カプセル内視鏡は、小腸造影よりも小腸ポリープの感度が高く<sup>10</sup>、小腸ポリープの評価に有用である。MR enterography は15mm以上のポリープについてはカプセル内視鏡と同等の感度を有すると報告されており、CT enterography による放射線暴露を回避することが出来るが、10mm以下のポリープの描出は困難である<sup>11</sup>。バルーン内視鏡はカプセル内視鏡、MR enterography よりも侵襲の高い検査であるが、挿入した範囲の詳細観察が可能で治療も同時に施行できる点が優れている。

### b) 色素斑

色素斑は口唇に多発することが多く、頬粘膜、指腹、指尖、趾腹、踵部にも認められることもある。黒褐色ないし茶褐色で直径1~5mm程度の大きさで、縦方向に長い形のものが多い。病理学的には表皮基底層でメラニン色素、メラノサイトの増加が認められ、メラニンのメラノサイトからケラチノサイトへの遊走が炎症により阻害されるためではないかと推測されている<sup>9</sup>。色素斑は出生時から幼児期に発生し、思春期まで増加する。成人すると目立たなくなることもあるが、頬粘膜には残っていることが多い。悪性化の報告はないが、美容的観点からレーザー治療が行われることがある。

### c) 悪性腫瘍

PJSでは食道を含む全消化管、乳房、膵、子宮、卵巣、肺、精巣など、種々の悪性腫瘍の発生が高頻度に認められる。Hearleらによる欧米豪の8か所の施設における419例のPJSを対象としたコホート研究ではすべての癌の累積発症リスクは20歳で2(95%信頼区間0.8-4)%, 30歳で5(3-8)%, 40歳で17(13-23)%, 50歳で

31(24-39)%, 60歳で60(50-71)%, 70歳で85(68-96)%と若年から悪性腫瘍発症リスクが高いことが報告されている<sup>12</sup>。また、Giardielloらによるmeta-analysisでは15から64歳のPJSにおける、すべての癌の相対リスクは15.2(12-19)であり、臓器別では食道57(2.5-557)、胃213(96-368)、小腸520(220-1306)、大腸84(47-137)、膵132(44-261)、肺17(5.4-39)、乳房15.2(7.6-27)、子宮16(1.9-56)、卵巣27(7.3-68)と報告されている。特に子宮癌では子宮頸部に最小偏倚腺癌(minimal deviation adenocarcinoma)と呼ばれる、細胞異型が乏しいのにもかかわらず、子宮頸部深部および傍子宮結合織に浸潤する予後不良の腺増殖性病変がPJS症例に発生することがあることが知られている<sup>13</sup>。細胞異型が乏しいということは、細胞診を用いた一般の子宮癌健診では感度が低いということであり、注意が必要である。卵巣粘液性腫瘍および輪状細管を伴う性索腫瘍(sex cord tumor with annular tubules)を合併することもある。一方男性では、精巣の大細胞性石灰化セルトリ細胞腫(large-cell calcifying Sertoli cell tumor)がPJS症例に認められることが報告されている<sup>14</sup>。いずれの腫瘍も若年で発症するため注意が必要である。

悪性腫瘍の早期発見のため、American College of GastroenterologyのガイドラインではPJSにおけるサーベイランスをTable 1のように行うことが推奨されている<sup>15</sup>。

Table 1 Peutz-Jeghers 症候群に対し推奨されるサーベイランス<sup>15</sup>

部位	開始年齢	間隔	方法
大腸	8歳	3年	大腸内視鏡
胃	8歳	3年	上部消化管内視鏡
小腸	8歳	3年	小腸カプセル内視鏡
膵	30歳	1, 2年	MRCP または超音波内視鏡
乳房	18歳	1年	自己検診
	25歳	1年	MRI、マンモグラフィー
卵巣	25歳	1年	内診、経膈超音波、血清CA-125
子宮	25歳	1年	細胞診、内診、経膈超音波
精巣	0歳(成人になるまで)	1年	触診、異常があれば超音波
肺			禁煙指導、有症状時の精査

### 3)鑑別を要する疾患

家族性大腸腺腫症、若年性ポリポシス、Cowden病、結節性硬化症、炎症性ポリポシス、serrated polyposis 症候群、Cronkhite-Canada 症候群、遺伝性混合ポリポシス症候群

## 3 治療

15mm以上のPeutz-Jeghersポリープは腸重積を来す可能性があり、またpolypが大きくなるほど癌化のリスクがあると言われていたため、ポリープ切除が望まれる。バルーン内視鏡または術中内視鏡によるポリープ切除術がその後の開腹手術や腸管切除の頻度を減少させることが報告されている<sup>8, 16, 17</sup>。

腸重積を来した際には外科的治療が行われることが一般的であるが、状況によってはバルーン内視鏡下に整備後に内視鏡的切除が可能な場合もある<sup>18</sup>。



## 4 発端者の血縁者のリスク評価

Peutz-Jeghers 症候群症例のうち、60～78%には家族歴があり、17～40%は孤発例であると報告されている<sup>19)</sup>。

### 発端者の両親

Peutz-Jeghers 症候群の診断基準を満たすか確認することが必要で、特徴的な色素斑、Peutz-Jeghers ポリプの有無について評価を行う。発端者の遺伝子変異を検索してある場合には、同じ遺伝子変異を有する確認することも有用である。

### 発端者の同胞

発端者の親が Peutz-Jeghers 症候群を発症している場合には同胞の発症リスクは 50%になるため、Peutz-Jeghers 症候群の診断基準を満たすか確認することが必要である。両親が Peutz-Jeghers 症候群を発症していない場合同胞の発症リスクは低い、親が変異を持つ細胞の性腺モザイクである可能性もあるため、一般集団と比べると発症リスクはわずかに高いと考えられる。

### 発端者の子

発症リスクは 50%になる。上述のように発症者であれば 10 歳代で腸重積を発症し開腹手術が必要になる危険性があるため、8 歳程度までに一度は内視鏡による評価を行うべきであるとする

## 文献

1. Jeghers H, Mc KV, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949;241:1031-6.
2. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408-15.
3. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998;391:184-187.
4. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45:606-11.
5. Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol* 2003;2:28.
6. Hardie DG. The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream. *J Cell Sci* 2004;117:5479-87.
7. Shackelford DB, Vasquez DS, Corbeil J, et al. mTOR and HIF-1alpha-mediated tumor metabolism in an LKB1 mouse model of Peutz-Jeghers syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11137-42.
8. 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* 2010;72:1209-16.
9. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
10. Mata A, Llach J, Castells A, et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2005;61:721-5.
11. Gupta A, Postgate AJ, Burling D, et al. A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:108-16.
12. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.

13. Ito M, Minamiguchi S, Mikami Y, et al. Peutz-Jeghers syndrome-associated atypical mucinous proliferation of the uterine cervix: a case of minimal deviation adenocarcinoma ('adenoma malignum') in situ. *Pathol Res Pract* 2012;208:623-7.
14. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:518-22.
15. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62; quiz 263.
16. Edwards DP, Khosraviani K, Stafferton R, et al. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome. *Dis Colon Rectum* 2003;46:48-50.
17. 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* 2011;74:328-333.
18. Miura Y, Yamamoto H, Sunada K, et al. Reduction of ileoileal intussusception by using double-balloon endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:658-9.
19. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. All rights reserved., 1993.

【様式3-Cスコープ(案)】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1) タイトル	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-ポイツ・ジェガース症候群	
(2) 目的	ポイツ・ジェガ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の作成	
(3) トピック	ポイツ・ジェガース症候群は希少疾患であることから、疾患の自然史を明らかにし、サーベイランスまたは治療に関する標準的な診療のあり方を示す。	
(4) 想定される利用者、利用施設	内科、外科、小児科、小児外科、病理、遺伝医学などすべての医師、看護師、遺伝カウンセラー等の医療従事者全般	
(5) 既存ガイドラインとの関係	本邦において本疾患の診療ガイドラインは作成されていないが、大腸ポリープ診療ガイドライン2014に本症の消化管サーベイランスの意義に関するCQが含まれる。海外ではACG、小児でAACRから診療ガイドラインが公表されている。既存の診療ガイドラインあるいは海外の診療ガイドラインを参考にしつつ、新たなエビデンスと国内の診療体制に適合した疾患全般を網羅する新たな診療ガイドラインの初版となる。	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1	PJSが疑われる症例に対する遺伝学的検査はどうか。
	重要臨床課題2	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か。
	重要臨床課題3	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か。
	重要臨床課題4	
(7) ガイドラインがカバーする範囲	ポイツ・ジェガース症候群 (Peutz-Jeghers syndrome) の診断、サーベイランス、治療を年齢の制限なく本診療ガイドラインの対象とする。発端者の血縁者のリスク評価を本診療ガイドラインに含む(全体会議で検討)。	
(8) クリニカルエビデンス(CQ)リスト	CQ1	PJSが疑われる症例に対する遺伝学的検査はどうか。
	CQ2	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か。
	CQ3	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か。
	CQ4	
2. システマティックレビューに関する事項		
(1) 実施スケジュール	2019年1月から2019年3月システマティックレビュー(SR)委員によるレビュー 2019年3月から2019年5月SRレポート作成	
(2) エビデンスの検索	データベース 個別研究: PubMed, 医中誌 システマティックレビュー (SR) / メタアナリシス (MA): PubMedとCochrane Review, 医中誌 診療ガイドライン: Guideline International NetworkのInternational Guideline Library, 日本医療機能評価機構EBM普及推進事業 (Minds)	
	検索語に関しては作成グループからのPICOフォーマットに準じる。 キーワード(疾患名、類似疾患名等): グループリーダーが中心となり作成グループで決定する。 検索対象期間: CQ1について1998年1月1日～2018年12月31日 (Pubmed)、～2018年12月31日 (医中誌)、CQ2について2014年1月1日～2018年12月31日 (Pubmed)、2010年1月1日～2018年12月31日 (医中誌)、CQ3について2009年6月1日～2018年12月31日 (Pubmed)、～2018年12月31日 (医中誌)	
(3) 文献の選択基準、除外基準	既存の診療ガイドライン、SR/MA、個別研究、症例報告、エキスパートオピニオンの優先順位で検索する。優先順位の高い研究で十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。文献の選択基準に、自然史に関するアウトカムを含める場合には、症例報告を含め検索の対象とする。 人を対象とした研究を基本とし、年齢や性別の制限を設けない。 本疾患の海外の特定地域の偏在はないと考え、日本語と英語論文を採用する。	
(4) エビデンスの評価と統合の方法	Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年に準じて、エビデンス総体を作成する。希少疾患であることから、定性的なSRを主体とする。	
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項		
(1) 推奨作成の基本方針	本疾患は希少疾患であることから、SRに基づく自然史を疾患概説に述べる。 当初CQとして抽出された課題であっても、症例報告や症例集積の論文しか入手できない場合には、推奨度のないステートメントあるいはサイドメモなどとして疾患概説に記述する。この際にSRの結果に加えて、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価する。 推奨の強さの決定は、ガイドライン作成委員会が投票を行い、7割以上の推奨の一致を持って決定する。一致しない場合は、議論を行い3回まで投票を行い、それでも決まらない場合は「推奨度なし」とし、その理由をガイドラインに記す。 エビデンスが極めて乏しく、診療ガイドライン作成グループによる合意形成プロセスでも合意に達しないICQについては、推奨を作成せずに、future research questionとして研究提言に留める。 上記のプロセスはメール会議も可とする。 作成方法の詳細は、Minds診療ガイドライン作成の手引き2014年に基づく。	
(2) 最終化	パブリックコメント、外部評価の過程を経て、2019年9月を目標に完成させる。	
(3) 外部評価の具体的方法	GRADEシステムに準ずる。	
(4) 公開の予定	家族性腫瘍学会雑誌「家族性腫瘍」に投稿し、公開する(2019年12月号目標)。〇〇雑誌への英文版の投稿を目指す。 厚労省難病班(石川秀樹班長)が主体となり作成する。公開後の著作権、版権は日本家族性腫瘍学会が有する。日本家族性腫瘍学会は、石川秀樹班長と協議のうえ、本診療ガイドラインの改訂を予定する。(全体会議で検討)	

診療ガイドライン作成組織図			
統括委員会	氏名	所属	
委員長	中山佳子	信州大学医学部附属病院 小児科	
副委員長	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	
委員	富田尚裕	兵庫医科大学 外科学講座 下部消化管外科	
委員	秋山卓士	中電病院 小児外科	
事務局	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	
評価委員会委員長	石川秀樹	京都府立医科大学 分子標的癌予防医学	
作成委員会	ポイツ・ジェガース症候群	若年性ポリポーシス/若年性ポリポーシス症候群	Cowden症候群
作成委員長	山本博徳	松本主之	高山哲治
作成グループ			
消化器内科	阿部孝 佐野寧 田近正洋 堀伸一郎 中島健 竹内洋司	小泉浩一 櫻田博史 田中信治 佐藤康史	五十嵐正広 土山寿志 堀松高博 岡志郎
小児科	熊谷秀規 中山佳子	岩間達 中山佳子 工藤孝広	熊谷秀規 角田文彦 佐々木美香
小児外科	内田恵一	深堀優	深堀優
外科	斉田芳久 山口達郎	田中屋宏爾 平田敬治	阪埜浩司 大住省三
皮膚科	船坂陽子		久保宣明
病理	石黒信吾	関根茂樹	菅井有
遺伝医学	吉田輝彦	新井正美 田村和朗	菅野康吉 古川洋一
看護	川崎優子		武田祐子
SRグループ			
SRリーダー	坂本博次	江崎幹宏	六車直樹
(消化器)内科	田中久美子 所晋之助 栃尾智正 脇田重徳 高木潤子 中尾春壽 富永健司 大西祥代 鳥山和浩 松本美野里 居軒和也 福田弘武 河野光泰 安江千尋 西川雄祐	川崎啓祐 三井康裕 高雄暁成 橋元幸星 二宮悠樹 寺本彰 梅野淳嗣	寺前智史 柴田理美 山田敦 西川佳孝 近藤 知大 吉岡正博 上野貴 平田大善 佐々木誠人 平山裕 山田真善 嶋本有策 井出大資
看護	脇口優希		
遺伝医学	井ノ口卓彦	高根希世子 石井雅宏 高雄美里	池上恒雄 浦川優作
消化器外科	秋山泰樹	隈元謙介	荒瀬光一 榎本俊行
乳腺外科			清藤佐知子 三好雄一郎 森本雅美 笹聡一郎
皮膚科	山口華央 岡崎静		松立吉弘 村尾和俊 中野英司 水田栄樹 木庭幸子 芦田敦子
小児科	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	塚原央之 福岡智哉 神保圭佑 倉沢伸吾	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
小児外科	井上幹大	七種伸行	矢本真也
外部評価委員会			
	氏名	所属機関/専門分野	
	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	
	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	