

**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のための研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 秀樹

平成 28 年 (2016) 年 5 月

目 次

・ 総括研究報告	
消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究	1
石川秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学	
(資料) 指定難病の検討資料「Peutz-Jeghers 症候群」	
指定難病の検討資料「家族性大腸腺腫症」	
指定難病の検討資料「Cowden 症候群」	
指定難病の検討資料「若年性ポリポージス症候群」	
・ 分担研究報告	
1 .Peutz-Jeghers 症候群の診断基準、重症度分類の提案	42
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	
2 .Gardner 症候群に関する研究	45
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	
3 .腺腫性ポリポージス	49
田中信治 広島大学病院内視鏡診療科	
4 .Cowden 症候群に関する研究	58
高山哲治 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科	
5 .若年性ポリポージス症候群の診断基準・重症度判定基準(案)作成とその課題	60
山本博徳 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門	
・ 公開シンポジウムプログラム	63
(2016年1月31日開催)	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	65
・ 研究成果の刊行物・別刷	73

消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究

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

本研究の目的は、客観的な指標に基づく疾患概念が不十分な消化管良性多発腫瘍好発疾患（Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポース、腺腫性ポリポース、Gardner 症候群など）について、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確立し、これら疾患の医療水準の向上を目指すことである。

そのために、27年度は国内外の論文レビューを行い、科学的根拠を集積・分析し、診断基準・重症度分類案を作成した。それらの情報をホームページに開示し、研究者や患者、一般市民が閲覧することを可能とした。

さらに市民公開シンポジウムを開催し、患者、患者会、一般市民、研究者、医療関係者に情報を公開するとともに、現場での実態を把握した。

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
石田秀行 埼玉医科大学総合医療センター
消化管外科・一般外科 教授
田中信治 広島大学病院内視鏡診療科
教授
高山哲治 徳島大学大学院医歯薬学研究部
消化器内科 教授
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

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不十分な消化管良性多発腫瘍好発疾患（Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポース、腺腫性ポリポース、Gardner 症候群など）について、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類を確

立し、これら疾患の医療水準の向上を目指すことである。

B．研究方法

消化管良性多発腫瘍好発疾患のうち、下記の5疾患について、各疾患の専門家を集め、国内外の論文を収集し、レビューを行い、それらの情報より、日本人に適した客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類案を作成する。

- (1) 若年性ポリポース
- (2) Peutz-Jeghers 症候群
- (3) Cowden 症候群
- (4) 腺腫性ポリポース
- (5) Gardner 症候群

さらに市民公開シンポジウムを開催し、患者、患者会、一般市民、研究者、医療関係者に情報を公開するとともに、現場での実態を把握する。

(倫理面への配慮)

本研究は論文レビューなどが主体で、患者個人情報扱うことはないが、市民公開シンポジウムなどでは、患者個人や患者会関係者も参加するため、それらの参加者名簿や、写真などは十分注意して取り扱い、個人や家系が同定される形ではいかなる場合も公表しない。

C . 研究結果

そのために、27 年度は国内外の論文レビューを行い、科学的根拠を集積・分析し、診断基準・重症度分類案を作成した。その成果は、各分担研究者の報告書に記した。

これらの情報をホームページに開示し、研究者や患者、一般市民が閲覧することを可能とした。

さらに市民公開シンポジウムを開催し、患者、患者会、一般市民、研究者、医療関係者に情報を公開するとともに、現場での実態を把握した。

D . 考察

これらを作成するにあたって参考にした資料はほとんどが海外のものであり、国内からの報告はかなり少なく、日本人に適した診断基準・重症度分類になっているか否かについては、さらに検証をする必要があると考える。そのためにも、極めて稀なこれら疾患の実態を正確に把握するために、登録システムを構築することが急務と考える。

E . 結論

各疾患の国内外の論文を収集し、各疾患の診断基準と重症度分類案を作成した。

今後、関連学会とも連携しつつ、これらの案の完成度を高め、引き続きこれら疾患の医療水準の向上を目指すとともに、各疾患のレ

ジストリの構築も急ぐべきと考える。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa H, Mutoh M, Iwama T, Suzuki S, Abe T, Takeuchi Y, Nakamura T, Ezoe Y, Fujii G, Wakabayashi K, Nakajima T, Sakai T. Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy* 48:51-5. 2016
2. Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, Tonai Y, Matsuura N, Ezoe Y, Ishihara R, Tomita Y, Iishi H. Feasibility of Cold Snare Polypectomy for Multiple Duodenal Adenomas in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci.* 2016 Epub

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

指定難病の検討資料

(病名) **Peutz-Jeghers 症候群**

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

なし

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい

Peutz-Jeghers 症候群

主として関係する学会

日本消化器病学会

その他関係する学会

日本消化器内視鏡学会、日本家族性腫瘍学会、日本消化器外科学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (悪性腫瘍の高リスクと考えられる)

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(e,f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が 倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (STK11(LKB1)遺伝子異常との関連が示唆されている)

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e.定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか

答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のい

れに該当するか 答(c)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計： 人

根拠となった調査： _____

- b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。

根拠となった検索：(医中誌などで) 年～ 年の検索で合計 例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか 答(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名： 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（**内科, 95(6), 2005:消化管ポリポーススの診断基準・病型分類・重症度に掲載**）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

dを選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答（**遺伝子の特定、消化管内視鏡所見**）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

Peutz-Jeghers 症候群

概要

1. 概要

食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポースと口唇、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る。

2. 原因

第 19 番染色体短腕に存在する癌抑制遺伝子 STK-11(LKB-1)の異常との関連が示唆されている。

3. 症状

口唇、口腔、指趾などに 1-5mm ほどの色素斑が認められる。消化管に多発するポリープによる腸重積、出血により腹痛、血便が認められる。

4. 治療法

根治のための治療法はない。過誤腫性ポリープによる腸重積や腫瘍性病変の摘除には外科的切除が一般的であるが、近年ダブルバルーン小腸内視鏡の普及により深部小腸ポリープの摘除が可能になった。

腸重積や癌の予防目的に 10mm 以上のポリープに対しては内視鏡摘除が望ましい。

5. 予後

腸重積は治療しない場合、致死的なことがある。

消化管を含め他臓器癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦では 600~2,400 人と推定

2. 発病の機構

未確立(STK11(LKB1)遺伝子異常との関連が示唆されている)

3. 効果的な治療方法

未確立(内視鏡的摘除が期待される)

4. 長期の療養

必要(再発性に経過するため)

5. 診断基準

あり (Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome. J Med Genet. 1997; 34: 1007-11.)

6. 重症度分類

なし。

情報提供元

「a group of European experts」

Beggs AD, Latchford AR, Vasen H, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010 Jul;59(7):975-86.

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究班」

代表者 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 特任教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

< 診断基準(案) >

Definite、Probable を指定難病の対象とする。

Peutz-Jeghers 症候群の診断基準

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ジス
2. 病理所見: 上皮の過形成と粘膜筋板の樹枝状増生

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性大腸腺腫症、若年性ポリポージス、Cowden 病、結節性硬化症、炎症性ポリポージス、serrated polyposis、Cronkhite-Canada 症候群

D 遺伝学的検査

1. STK11(LKB1)遺伝子の変異

E 家族歴

1. 近親者の Peutz-Jeghers 症候群の罹患

< 診断のカテゴリー >

Definite:

- [1] Aの項目 1 + Bの2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [2] Aの項目 1 + E を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [3] Bの2項目 + E を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [4] Bの2項目を2カ所以上で認められCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [5] Bの2項目 + D を満たすもの

Probable:

- [1] Aの項目 1 + D を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
- [2] Aの項目 2、3 + D を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: Aの項目 3 + D を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

家族性大腸腺腫症における十二指腸腺腫の重症度分類 (Spigelman 分類) に準じて消化管ポリープの程度により重症度分類を行う。

この重症度分類によらず、前述の Definite、Probable を指定難病の対象とする。

数 (1-4 個:1 点、5-20 個:2 点、21 個以上:3 点)

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

組織型 (過誤腫:1 点、腺腫:2 点、癌:3 点)

①～④合計 0 点:stage 0, 1～2 点:stage I, 3～5 点:stage II, 6～7 点:stage III, 8～9:stage IV

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

指定難病の検討資料

(病名) **家族性大腸腺腫症**

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

familial adenomatous polyposis, adenomatosis coli, 大腸腺腫性ポリポーシ

ス、家族性腺腫性ポリポーシ

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい

家族性大腸腺腫症

主として関係する学会

日本消化器病学会

その他関係する学会

日本消化器内視鏡学会、日本家族性腫瘍学会、日本消化器外科学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (悪性腫瘍の高リスクと考えられる)

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(e,f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が 倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (80%は APC 遺伝子に病的変異を認める。それ以外には MUTYH 遺伝子、POLE 遺伝

子, POLD1 遺伝子の異常を認める場合もある)

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a. 治療方法が全くない。
- b. 対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c. 一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d. 治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e. 定まった見解がない

注) 移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか

答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a. 急性疾患
- b. 妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c. 治療等により治癒する
- d. 発症後生涯継続または潜在する
- e. 症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f. 定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のい

れに該当するか 答(a)

- a. 疫学調査等により患者数が推計できる
本邦における患者数の推計: **約 7,000 人**

根拠となった調査: Murata M, et al., Frequency of adenomatosis coli in Japan. 人類遺伝誌 1981; 26: 19-30

- b. 本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人未満と予想される。

根拠となった検索: (医中誌などで) 年 ~ 年の検索で合計 例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.学会で承認された診断基準あり（**学会名:大腸癌研究会;「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」**）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

dを選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答()

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

家族性大腸腺腫症

概要

1. 概要

FAP の診断基準は、大腸に良性腫瘍である腺腫を 100 個以上認めることである。多くが常染色体優性遺伝形式を示し、原因遺伝子の一つとして APC 遺伝子が見つまっているが、発症機序の詳細は、未だ不明である。大腸癌、胃癌、十二指腸癌の高危険度群であるが、良性腫瘍であるデスマイドによる圧排症状や、腺腫や胃底腺ポリープによる貧血や腹痛、低蛋白血症、大腸癌に対する予防的大腸全摘術後の排便機能障害、腸閉塞などによる永続的な障害を伴う。

2. 原因

80%は APC 遺伝子に病的変異を認める。それ以外には MUTYH 遺伝子、POLE 遺伝子、POLD1 遺伝子の異常を認める場合もある。

3. 症状

大腸腺腫は必ず多発し、数百個から 1 万個を越えるものまでである。ポリープの増大により、腹痛や貧血を呈する。大腸癌の発生は 20 歳頃から見られ、40 歳代ではほぼ 50%、放置すればほぼ全員が大腸癌になる。胃にも 55～74%の確率で胃底腺ポリープや胃腺腫、胃癌を認める。十二指腸には 86～100%の確率で腺腫を認め、一般の人に比べ格段(10 倍から 200 倍)に十二指腸癌の発症も高い。

デスマイド腫瘍(浸潤性に発育する難治な良性腫瘍)が 8～20%と高率に発生し、水腎症、血管、神経圧排症状などを呈し、治療に難渋することが多い。

甲状腺癌、副腎腫瘍、肝芽腫等々も一般の人々と比較して何倍も腫瘍を発生しやすい体質を持つ。

4. 治療法

根治のための治療法はない。大腸癌発生予防のために、20 歳前後で大腸全摘術が勧められている。比較的大腸ポリープの少ない患者に対しては、多数のポリープに対して内視鏡的にポリープ摘除することも試みられている。胃癌や十二指腸癌に対しては、頻回の内視鏡検査による早期発見が試みられているが、その有効性はまだ確立していない。

デスマイドについては、外科的治療や非ステロイド系抗炎症剤、ホルモン治療、化学療法などが試みられているが、まだ、確立した治療法はない。

5. 予後

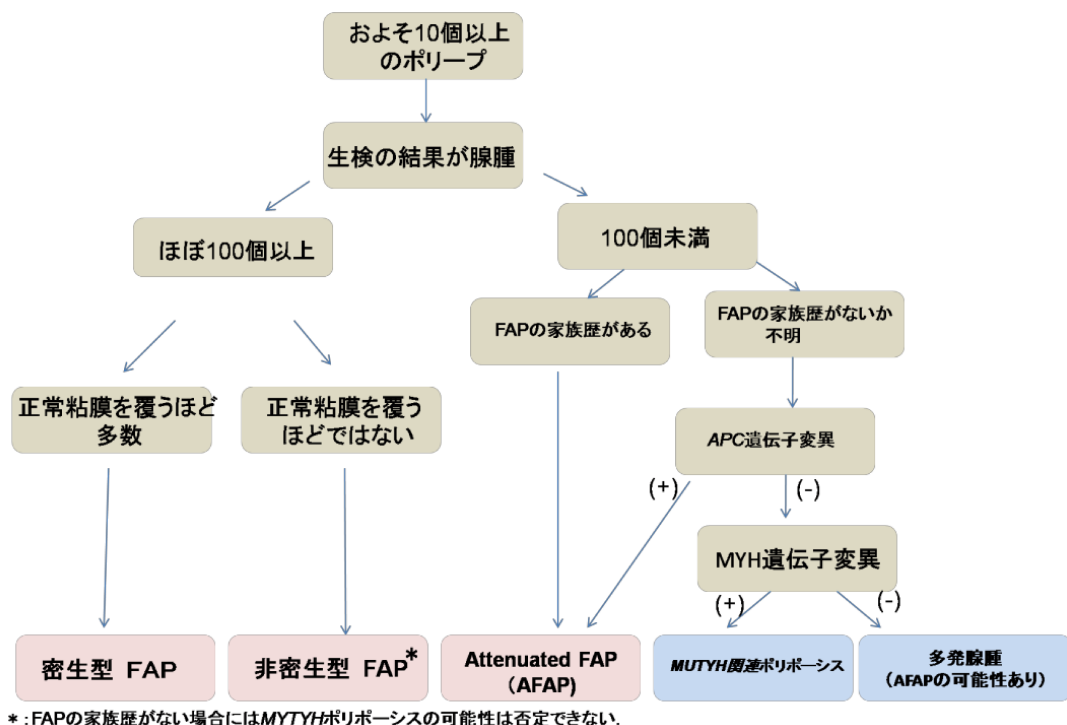
大腸、胃、十二指腸、甲状腺などにおける癌の高危険群であり、定期的なサーベイランスが必要である。

コントロール困難なデスマイドにより死亡することもある。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数
本邦では約 7,000 人と推定 (1/17,400)
2. 発病の機構
未確立(80%は APC 遺伝子に病的変異を認める。それ以外には MUTYH 遺伝子、POLE 遺伝子、POLD1 遺伝子の異常を認める場合もある)
3. 効果的な治療方法
未確立(大腸癌予防には予防的大腸全摘術が行われるが、根本的治療法は確立していない。好発するデスマイドについての治療法は確立していない)
4. 長期の療養
必要(デスマイド、複数臓器における発癌は再発性に経過するため)
5. 診断基準
あり(大腸癌研究会;「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」.)

図 2 FAP 診断のフローチャート



6. 重症度分類
あり(大腸ポリポーシスに対しては密生型と非密生型に分類、十二指腸ポリポーシスに対しては Spigelman 分類、腹腔内デスマイド腫瘍に対しては Church らの分類)

情報提供元

「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」.

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究班」

代表者 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 特任教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

< 診断基準 >

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン,2012 年度版、大腸癌研究会編集」における家族性大腸腺腫症診断基準に合致した者を指定難病の対象とする。

家族性大腸腺腫症の診断基準

A 臨床的診断

以下の1.または2.に合致する場合は家族性大腸腺腫症と診断する。

4. 大腸にほぼ 100 個以上の腺腫を有する。家族歴の有無は問わない。
5. 腺腫の数は 100 個に達しないが家族性大腸腺腫症の家族歴を有する(大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

B 遺伝子診断

APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合には家族性大腸腺腫症と診断する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

若年性ポリポージス、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 >

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。

この重症度分類によらず、前述の Definite は指定難病の対象とする。

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 (Spigelman 分類) を用いる。

状 態	得 点		
	1	2	3
ポリープ数	1-4	5-20	>20
ポリープの大きさ(mm)	1-4	5-10	>10
異型度	軽度	中等度	高度
組織構造	管状	管状-絨毛状	絨毛状

病期 Stage	合計得点	サーベイランス方法
0	0	4年毎の内視鏡検査
I	1-4	2-3年毎の内視鏡検査
II	5-6	1-3年毎の内視鏡検査
III	7-8	6-12ヵ月毎の内視鏡検査
IV	9-12	<ul style="list-style-type: none"> ・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

3) デスマイド腫瘍

Gardner 症候群におけるデスマイド腫瘍の重症度分類

Grade 1	腹腔外のみ発生, 最大径<10 cm, 単発.
Grade 2	腹腔外のみ発生, 最大径 \geq 10 cm, 個数は問わない.
Grade 3A	後腹膜および,あるいは腸間膜に発生, 最大径<10cm, 個数は問わない, 腸管閉塞, 水腎症いずれの所見もなし.
Grade 3B	(1) 後腹膜および,あるいは腸間膜に発生. 最大径 \geq 10cm, 個数は問わない, 腸管閉塞, 水腎症, 血管閉塞いずれの所見もなし. (2)後腹膜および,あるいは腸間膜に発生, 最大径, 個数は問わない, 腸管閉塞症状(不完全), 水腎症, いずれかを満たす.
Grade 3C	後腹膜および,あるいは腸間膜に発生, 最大径, 個数は問わない. 腹腔内全体を占拠しない. 腸管の完全閉塞を認める.

Grade 4	(1)瘻孔形成(腸管-デスマイド, デスマイド-皮膚, 等)やこれらに伴う広範な膿瘍形成, あるいは腹壁し開. (2)腹腔内全体を占拠する.
---------	---

腹腔外と腹腔内のデスマイド腫瘍を合併している場合, 腹腔内デスマイド腫瘍の重症度で評価する.

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

指定難病の検討資料

(病名) **Cowden 症候群**

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

Cowden 病、カウデン病、多発性過誤腫症候群、PTEN hamartoma tumor syndrome, multiple hamartoma syndrome, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome,

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい

Cowden 症候群

主として関係する学会

日本消化器病学会

その他関係する学会

日本消化器内視鏡学会、日本家族性腫瘍学会、日本皮膚科学会

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (**高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することもある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが 25～35%、甲状腺癌が10%前後、子宮体癌が5～10%程度とされる。全体で本症の約30%に悪性腫瘍を合併する**)

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 (**一部に知的傷害(IQ75 以下)を伴う**)

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(e.f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が 倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (80%以上に PTEN 遺伝子変異を認める。それ以外にも、KLLN 遺伝子のプロモーターのメチル化、SDHx 遺伝子、PIK3CA 遺伝子、AKT1 遺伝子に変異のある症例も報告されている)

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(a,b)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e 定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか

答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のい

れに該当するか 答(c)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計: 人

根拠となった調査: _____

b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。

根拠となった検索:(医中誌などで) 年～年の検索で合計 例の報告

c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか 答(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名： 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（**日本臨床、73(増刊号 6),2015:85-88 に掲載**）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答（**知的障害(IQ75 以下)、重症喘息、泌尿生殖器奇形、肝硬変、癌の合併、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome の合併など**）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

Cowden 症候群

概要

1. 概要

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、多発性過誤腫症候群とも呼ばれる。その有病率は20～25万人に1人と推定されている。原因遺伝子の一つとして PTEN 遺伝子が同定されており、約80%の患者に PTEN 遺伝子の変異を認める。

2. 原因

PI3K/Akt シグナル伝達系を調節する脂質脱リン酸酵素(PTEN、10番染色体長腕(10q23)に局在)の遺伝子変異に起因する。

3. 症状

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を呈する。消化管には全消化管にポリポースが認められ、特に食道の白色扁平ポリポースは、本疾患の特徴的病変である。また、高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することもある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが25～35%、甲状腺癌が10%前後、子宮体癌が5～10%程度とされる。全体で本症の約30%に悪性腫瘍を合併する。

最近、Bリンパ球の異常によりアレルギー性疾患や自己免疫性疾患を高率に合併することが報告され、注目されている(Gastroenterology, 142; 1093-1096, 2012)。気管支喘息、薬物アレルギー、自己免疫性溶血性貧血、橋本病、扁桃過形成、慢性腸炎、などを合併することがある。

4. 治療法

根治的な治療はない。内臓悪性腫瘍の早期発見のために、早期からのスクリーニングが必要である。PTEN の機能に基づいて分子標的薬による臨床試験が行われている。

5. 予後

高率に脂肪肝、脂肪肝炎及び肝硬変を合併し肝癌を併発することがある。乳腺、甲状腺、子宮内膜などに様々な腫瘍性病変を発生し、乳癌の生涯罹患リスクが25～35%、甲状腺癌が10%前後、子宮体癌が5～10%程度とされる。全体で本症の約30%に悪性腫瘍を合併する。喘息などのアレルギー疾患や自己免疫疾患を合併し、これらが予後を規定することがある。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

頻度は1/20～25万人と考えられており、本邦では500人前後と考えられる。

2. 発病の機構

不明(80%以上に PTEN 遺伝子変異を認めるが、すべてを説明できない)

3. 効果的な治療方法

未確立(脂肪肝炎、気管支喘息等の対処的対応、早期癌発見のスクリーニングおよび、分子標的薬による臨床試験が試みられている)

4. 長期の療養

必要(遺伝性疾患であり、内臓悪性腫瘍の継続的発生への対応、アレルギー疾患や自己免疫疾患への療養が必要)

5. 診断基準

あり

国際的に広く用いられる診断基準として、NCCN による診断基準(Pilarski R, et al. J Genet Couns 2009, 18: 13-27)があり、その日本語訳が本邦では一般的に用いられている。

表1 NCCNによる Cowden 症候群診断基準 (文献11より)

特徴的基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人型 Lhermitte-Duclos disease (LDD) 粘膜皮膚病変：顔面外毛根鞘腫，四肢末端角化症，乳頭腫様病変
大基準	<ul style="list-style-type: none"> 乳癌 甲状腺癌 (乳頭癌 又は 濾胞性甲状腺癌) 巨頭症 (巨大頭蓋症) (97 パーセントイル以上) 子宮内膜癌
小基準	<ul style="list-style-type: none"> 他の甲状腺病変 (例：腺腫，腺腫様甲状腺腫) 知的障害 (IQ 75 以下) 消化管過誤腫 乳腺線維嚢胞性病変 脂肪腫 線維腫 泌尿生殖器腫瘍 (例：子宮筋腫，腎細胞癌) 泌尿生殖器奇形
個々の診断判定	<p>次のいずれかに該当した場合に確定する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 粘膜皮膚病変のみで，以下のうちどれかを認める場合 <ol style="list-style-type: none"> 顔面に6個以上の丘疹を認め，そのうち3個以上が外毛根鞘腫 顔面皮膚丘疹と口腔粘膜乳頭腫症 口腔粘膜乳頭腫症と四肢末端角化症 6ヵ所以上の掌蹠角化症 大基準を2つ満たし，そのうち1つが巨頭症かLDD 大基準を1つ，小基準を3つ満たす。 小基準を4つ満たす。
Cowden 病と診断された患者家族の診断判定	<ol style="list-style-type: none"> 特徴的基準を1つ満たす。 大基準を1つ，小基準はあってもなくても良い。 小基準を2つ満たす，又は Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群と診断された既往がある。

Table 1 Cowden Syndrome Diagnostic Criteria

Criteria	
Pathognomonic criteria	<ul style="list-style-type: none"> Lhermitte-Duclos disease (LDD) – adult Mucocutaneous lesions: <ul style="list-style-type: none"> Trichilemmomas, facial Acral keratoses Papillomatous lesions
Major criteria	<ul style="list-style-type: none"> Breast Cancer Thyroid Cancer (papillary or follicular) Macrocephaly (≥ 97thile) Endometrial cancer
Minor criteria	<ul style="list-style-type: none"> Other structural thyroid lesions (e.g., adenoma, multinodular goiter) Mental retardation (i.e., IQ ≤ 75) Gastrointestinal hamartomas Fibrocystic disease of the breast Lipomas Fibromas Genitourinary tumours (e.g., uterine fibroids, renal cell carcinoma) or Genitourinary structural malformations Uterine fibroids
Operational diagnosis in an Individual	<p>Any of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> Mucocutaneous lesions alone if: <ol style="list-style-type: none"> There are six or more facial papules, of which three or more must be trichilemmoma, or Cutaneous facial papules and oral mucosal papillomatosis, or Oral mucosal papillomatosis and acral keratoses, or Palmoplantar keratoses, six or more Two or more major criteria, but one must include macrocephaly or LDD; or One Major and three minor criteria; or Four minor criteria.
Operational diagnosis in a family where one individual is diagnostic for Cowden	<ol style="list-style-type: none"> One pathognomonic criterion; or Any one major criterion with or without minor criteria; or Two minor criteria; or History of Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome

(National Comprehensive Cancer Network 2008)

6. 重症度分類

国外、国内ともに、広く使われている重症度分類はないが、一般的には症状の強いものを重症例としている。

情報提供元

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究班」

代表者 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

< 診断基準(案) >

NCCN による Cowden 症候群診断基準に準じる。遺伝学的検査は参考所見とする。
Definite を指定難病の対象とする。

Cowden 症候群の診断基準

A 特徴的基準

- ・成人型 Lhermitte-Duclos 病(LDD)
- ・粘膜皮膚病変: 顔面・外毛根鞘腫、四肢末端角化症、乳頭腫様病変

B 大基準

- ・乳癌
- ・甲状腺癌(乳頭癌または濾胞性甲状腺癌)
- ・巨頭症(巨大頭蓋症)(頭囲 97 パーセンタイル)
- ・子宮内膜癌

C 小基準

- ・他の甲状腺病変(例: 腺腫, 腺腫様甲状腺腫)
- ・知的障害(IQ 75)
- ・消化管過誤腫
- ・乳腺線維嚢胞性疾患
- ・脂肪腫
- ・線維腫
- ・泌尿生殖器腫瘍(例: 子宮筋腫、腎細胞癌)
- ・泌尿生殖器奇形

D 遺伝学的検査

PTEN 遺伝子

< 診断のカテゴリー >

Definite:

個々の診断の判定

下記基準の内いずれか一つを満たす場合に行われる:

1. 粘膜皮膚病変のみで、以下のうちどれかを認める場合
 - (a) 顔面に 6 つ以上の丘疹を認め、その内の 3 つ以上が外毛根鞘腫
 - (b) 顔面皮膚丘疹と口腔粘膜乳頭腫症
 - (c) 口腔粘膜乳頭腫症と四肢末端角化症

(d) 6カ所以上の掌蹠角化症

2. 大基準を2つ見だし、そのうち1つが巨頭症かLDD
3. 大基準を1つ、小基準を3つ満たす
4. 小基準を4つ満たす

Cowden 症候群と診断された患者家族の診断判定

1. 特徴的基準を1つ満たす
2. 大基準を1つ、小基準はあってもなくても良い。
3. 小基準を2つ満たす
4. Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群と診断されたの既往がある。

<重症度分類>

下記の所見を認める者を重症例とする。

この重症度分類によらず、前述の Definite、Probable を指定難病の対象とする。

- 1) 知的障害(IQ 75 以下)を呈するもの
- 2) 重症の喘息(ステロイドを常時使用)を合併するもの
- 3) 泌尿生殖器奇形
- 4) Bannayan-Ruvalcaba-Riley 症候群(BRRS)の合併
- 5) 肝硬変を合併するもの
- 6) 癌を合併するもの

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

指定難病の検討資料

(病名) **若年性ポリポージス症候群**

一、指定された疾病の病名等に関する資料

当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である

はい

別名がある場合は全て記載して下さい

若年性ポリポージス、 Juvenile polyposis syndrome、JPS、Familial juvenile polyposis、Generalized juvenile polyposis、Juvenile polyposis of infancy、Juvenile polyposis Coli.、Juvenile polyposis of stomach

表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい

若年性ポリポージス症候群

主として関係する学会

日本消化器病学会

その他関係する学会

日本消化器内視鏡学会、**日本家族性腫瘍学会**

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (**悪性腫瘍のリスクが高くなる。消化器癌発症リスクは9~50%である**)

精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 (**一部に精神運動発達遅延が見られることがある**)

「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(e.f)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が 倍

になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 (BMPRI1A 遺伝子変異を 20～30%、SMAD4 遺伝子変異を 20～30%に認めるが、それ以外の遺伝子変異は明らかでない)

「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか

答(b)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e.定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか

答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のい

れに該当するか 答(c)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計： 人

根拠となった調査： _____

b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される。

根拠となった検索:(医中誌などで) 年～年の検索で合計 例の報告

c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない

d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

診断基準について以下のいずれに該当するか 答(c)

- a.学会で承認された診断基準あり（学会名： 学会）
- b.研究班で作成した診断基準あり（研究班名： の研究班）
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり（**日本臨床、73(増刊号 6),2015:131-135 に掲載**）
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります（学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど）。

重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(d)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

dを選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。

答（**貧血、低蛋白血症、悪性腫瘍合併例は外科的手術が必要になるため重症と考えられる**）

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

若年性ポリポース症候群

概要

1. 概要

若年性ポリポース症候群(JPS)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。若年性ポリープの「若年性」は発症年齢を意味するわけではなく、ポリープの形態を表している。若年性ポリープは、周囲と同一の正常組織成分が過剰増殖する過誤腫の形態をとる。密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を呈し、炎症細胞浸潤を伴う。ポリープの表面は平滑で、粘液が充満し嚢胞状に拡張した腺管が粘膜固有層に広がる。筋線維や腺腫に通常認められる細胞増殖の形態は若年性ポリープでは認められない。介在粘膜に炎症・浮腫は基本的には認めないが、ポリープが密生する部分には認められることもある。ほとんどの症例が20歳までにポリープを発症するが、ポリープ数は生涯で5個～200個程度であり、症例によって異なる。全消化管型、大腸限局型、胃限局型、新生児・乳児期症型に分類されている。

2. 原因

Bone morphogenetic protein (BMP)/SMAD シグナル経路に関わる *SMAD4* 遺伝子あるいは *BMP receptor1A (BMPR1A)* 遺伝子の生殖細胞変異をそれぞれJPSの20～30%ずつに認める。*SMAD4* 遺伝子変異を有する症例の約20%にオスラー病(遺伝性出血性末梢血管拡張症:HHT)を合併し、複合 JPS/HHT 合併症候群と呼ばれている。

3. 症状

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る。ポリープ増大による腸重積を来すこともある。若年性ポリープは良性であるが、悪性化することもある。

4. 治療法

根治的な治療はないが、出血予防のために若年性ポリープの内視鏡的摘除が行われる。内視鏡的に浸潤癌が疑われる場合や出血や低栄養など重症合併症例では外科手術が行われる。多数の若年性ポリープを有する場合にも発癌リスク軽減のために外科手術が勧められる。

5. 予後

JPSにおける消化管癌の推定生涯リスクは9-50%と報告されている。出血や蛋白漏出性胃腸症については内視鏡的または外科的治療により対応可能な場合が多いが、新生児・乳児期発症型では下血を伴う下痢、再発性直腸脱、蛋白漏出性胃腸症、低蛋白血症、貧血、浮腫、成長障害、低栄養、感染症、腸重積などにより死亡することもある。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

本邦では約 1000 人と推定

参照論文: Jass, J.R., Pathology of polyposis syndromes with special reference to juvenile polyposis. Hereditary Colorectal Cancer., 1990: p. 343-50.

2. 発病の機構

不明 (SMAD4 遺伝子、BMPR1A 遺伝子変異を一部の症例に認めるが、すべてを説明できない)

3. 効果的な治療方法

未確立 (内視鏡的、外科的な若年性ポリープの切除)

4. 長期の療養

必要 (遺伝性疾患であり、ポリープを切除しても新たに発生するため)

5. 診断基準

あり (研究班作成の診断基準(案))

6. 重症度分類

重症例を対象とする。

情報提供元

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上のための研究班」

代表者 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 教授 石川秀樹

当該研究班からの提案

< 診断基準(案) >

Definite、Probable を指定難病の対象とする。

若年性ポリポース症候群の診断基準

A 主要所見

1. 大腸に 5 個以上の若年性ポリープが認められる。
2. 全消化管(2臓器以上)に複数の若年性ポリープが認められる。
3. 個数を問わずに若年性ポリープが認められ、かつ、若年性ポリープの家族歴が認められる。
(上記 3 項目は、1988 年 Jass らによる診断基準)

B 若年性ポリープの組織学的所見

1. 密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を認める。
2. 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤を伴う炎症像を認める。
3. 粘膜筋板筋繊維の増生は認めない。
4. 介在粘膜には炎症/浮腫を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、Cronkhite-Canada 症候群

D 遺伝学的検査

1. SMAD4 遺伝子の変異
2. BMPR1A 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうち 1 項目以上 + B のうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち 1 項目以上 + B のうち 3 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

下記の所見を認める者を重症例とする。

この重症度分類によらず、前述の Definite、Probable を指定難病の対象とする。

1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積、消化管癌合併の既往
上記、いずれかを有する症例を重症とする。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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。

1. 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) 若年性ポリポシス、
- 3) Cowden 病、
- 4) 結節性硬化症、
- 5) 炎症性ポリポシス、
- 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

・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

2．実用新案登録

なし

3．その他

特記事項なし

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モイド腫瘍に対する治療成績などの文献的考察を行った。デスモイド腫瘍は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モ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、デスモ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。

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. Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, Matsubara N, Ishikawa H, Arai M, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Iahioka C, Yoshida T, Moriyama Y, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K.

Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer:a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for cancer of the colon and rectum.

Jpn J Clin Oncol 45(2):153-159,2015

2. Kumamoto K, Ishida H, Ohsawa T, Ishibashi K, Ushiyama M, Yoshida T, Iwama T.

Germline and somatic mutations of the APC gene in papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: Analysis of 3 cases and review of the literature.

Oncol Lett 10(4): 2239-2243, 2015

3. Kohda M, Kumamoto K, Eguchi H, Hirata T, Tada Y, Tanakaya K, Akagi K, Takenoshita S, Iwama T, Ishida H, Okazaki Y.

Rapid detection of germline mutations for hereditary gastrointestinal polyposis/cancers using HaloPlex target enrichment and high-throughput sequencing technologies.

Fam Cancer. 2016 Feb 2. [Epub ahead of print]

4. 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 Jan 28. [Epub ahead of print]

和文論文(著書なし)

1. 松澤岳晃, 石田秀行, 近範泰, 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 岩間毅夫.
家族性大腸がんの頻度・診断と治療.
腫瘍内科 16(3):225-230, 2015
2. 石田秀行, 渡辺雄一郎, 近範泰, 田島雄介, 鈴木興秀, 松澤岳晃, 福地稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 岩間毅夫.
大腸外病変に対する対応 - 胃・十二指腸病変とデスマイド腫瘍 .
日本大腸肛門病学会雑誌 68(10):908-920, 2015
3. 石田秀行, 岩間毅夫.
遺伝性大腸癌: 家族性大腸腺腫症, MUTYH 関連ポリポーシス, リンチ症候群
日本臨牀 73 増刊号 4:59-64, 2015
4. 石田秀行, 岩間毅夫, 富田尚裕, 小泉浩一, 赤木究, 石黒めぐみ, 渡邊聡明, 杉原健一.
遺伝性大腸癌の診療とガイドライン.
日本臨牀 73 増刊号 6:547-551, 2015
5. 小林宏寿, 岩間毅夫, 石田秀行.
Familial adenomatous polyposis(家族性大腸腺腫症).
日本臨牀 73 増刊号 6:94-98, 2015
6. 田島雄介, 石田秀行.
家族性大腸腺腫症(FAP). 臨床画像 31 増刊号 10:105-108, 2015
7. 松澤 岳晃, 近 範泰, 田島 雄介, 鈴木興秀, 石畝 亨, 傍島 潤, 隈元 謙介, 福地 稔, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 持木彫人, 石田 秀行.
遠隔転移を伴う大腸癌を合併した家族性大腸腺腫症の治療経験.
家族性腫瘍 15(2): 27-30, 2015
8. 鈴木 興秀, 近 範泰, 福地 稔, 隈元 謙介, 熊谷 洋一, 石橋 敬一郎, 江口 英孝, 持木 彫人, 赤木 究, 石田 秀行.
MSI-H と MSH2/MSH6 蛋白発現の欠失を認めた横行結腸癌を合併した家族性大腸腺腫症の 1 例. 癌と化学療法 42(12): 2208-2210, 2015
9. 田島 雄介, 幡野 哲, 隈元 謙介, 石橋敬一郎, 近 範泰, 小野澤 寿志, 松澤 岳晃, 持木 彫人, 山口 研成, 赤木 究, 岩間 毅夫, 石田 秀行.
Stapled Ileal-Pouch Anal Anastomosis 後の残存直腸に繰り返し発生した粘膜内癌に対し全周性の粘膜切除を施行した家族性大腸腺腫症の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 2199-2201, 2015
10. 近 範泰, 隈元 謙介, 鈴木 興秀, 山本 梓, 田島 雄介, 渡辺 雄一郎, 小野澤 寿志, 松澤 岳晃, 江口 英孝, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石田 秀行.
回腸人工肛門周囲に発生した FAP 合併デスマイド腫瘍の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 1947-1949, 2015
11. 田島 雄介, 隈元 謙介, 山本 梓, 近 範泰, 渡辺 雄一郎, 松澤 岳晃, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 岩間 毅夫, 赤木 究, 石田 秀行.
家族性大腸腺腫症に合併した異時性多発甲状腺乳頭癌の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 1833-1835, 2015
12. 渡辺 雄一郎, 馬場 裕之, 福地 稔, 熊谷洋一, 石橋 敬一郎, 持木 彫人, 石川 秀樹, 石田 秀行.
家族性大腸腺腫症に併存した十二指腸神経内分泌腫瘍の 1 例.
癌と化学療法 42(12): 1764-1766, 2015
13. 渡辺 雄一郎, 馬場 裕之, 傍島 潤, 福地

稔,熊谷 洋一,石橋 敬一郎,持木 彫人,
石川 秀樹,石田 秀行.

小切開下に膵温存全十二指腸切除術を
施行した FAP の 1 例.

癌と化学療法 42(12): 1761-1763, 2015

14. 石橋 敬一郎,渡辺 雄一郎,近 範泰,田
島 雄介,鈴木 興秀,松澤 岳晃,隈元
謙介,福地 稔,熊谷 洋一,馬場 裕之,
持木 彫人,岩間 毅夫,石田 秀行.

家族性大腸腺腫症に発生した子宮内膜癌、
卵巣癌、十二指腸癌の 1 例.

癌と化学療法 42(12): 1715-1717, 2015

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

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。

調査結果により、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れた。

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うことである。

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。

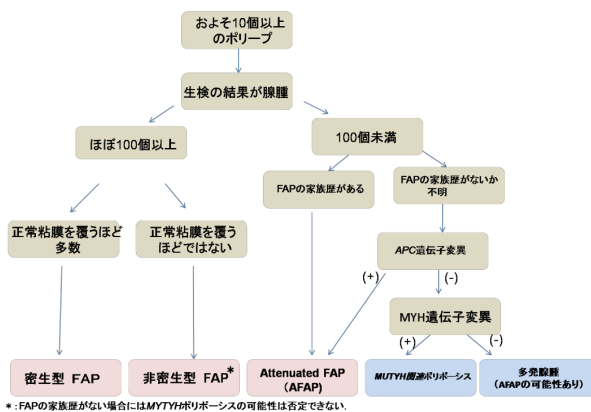
(2) 100 個に達しない多発性腺腫が存在するが FAP の家族歴を有する(大腸外随伴病変は補助診断として参考になる)。

・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

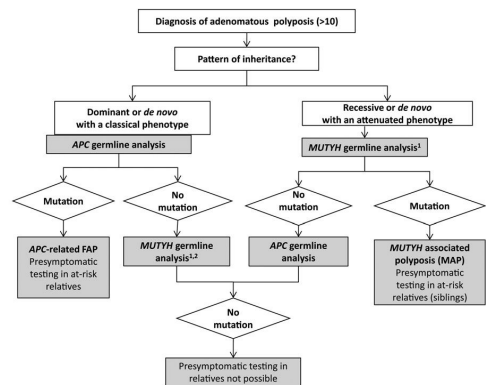


*: FAPの家族歴がない場合にはMUTYHポリポーシスの可能性は否定できない。

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. 考察

腺腫性ポリポージスは, 本邦において人口の0.1%以下の疾患であり, 臨床的および遺伝子学的特徴を含めて客観的な診断基準が存在する。

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り, 厳重なサーベイランスが必要であるが, そ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と考えられる。

E. 結論

大腸T1癌に対する内視鏡的摘除の適応, 根治度判定, サーベイランス法を策定するために必要な大腸T1癌の長期予後から見た信頼性の高いエビデンスが構築するため, オールジャパンで大腸内視鏡部会の組織を構築し, J-CAPP Study IIのエントリーを行う施設を選定し, さらにそれをサポートするワーキンググループを構築, T1癌の治療後前向き登録追跡研究も実施する体制を整えた。

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 and 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 procto-colectomy 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)

1. 論文発表

1. 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: 643-9
2. 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 carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31:571-578
 3. 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.* 2015 Nov 25.
 4. 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.* 2015 Nov 16. [Epub ahead of print]
 5. Häfner M, Tamaki T, Tanaka S, Uhl A, Wimmer G, Yoshida S. Local fractal dimension based approaches for colonic polyp classification. *Med Image Anal* 2015; 26: 92-107.
 6. 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.* 2015 Sep 11. [Epub ahead of print]
 7. Kominami Y, Yoshida S, Tanaka S, Miyaki R, Sanomura Y, Seo MW, Kagawa K, Kawahito S, Arimoto H, Yamada K, Chayama K. Evaluation of dual-wavelength excitation autofluorescence imaging of colorectal tumours with a high-sensitivity CMOS imager: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015 Sep 2; 15: 110.
 8. Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Asayama N, Shigita K, Nishiyama S, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K. Early squamous cell carcinoma of the anal canal resected by endoscopic submucosal dissection. *Case Rep Gastroenterol.* 2015; 30; 9 (1): 120-5
 9. Saito Y, Saito S, Oka S, Kakugawa Y, Matsumoto M, Aihara H, Watari I, Aoyama T, Nouda S, Kuramoto T, Watanabe K, Ohmiya N, Higuchi K, Goto H, Arakawa T, Tanaka S, Tajiri H. Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study. *Gastrointest Endosc.* 2015; 82: 861-9
 10. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara

- S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015; 20: 207-39
11. Horimatsu T, Sano Y, Tanaka S, Kawamura T, Saito S, Iwatate M, Oka S, Uno K, Yoshimura K, Ishikawa H, Muto M, Tajiri H. Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: a prospective multicenter randomized trial. *Int J Colorectal Dis.* 2015; 30: 947-54
 12. Urabe Y, Tanaka S, Saito Y, Igarashi M, Watanabe T, Sugihara K. Impact of revisions of the JSCCR guidelines on the treatment of T1 colorectal carcinomas in Japan. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 291-301.
 13. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. (JGES Guidelines) Colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines. *Dig Endosc.* 2015; 27: 417-34
 14. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, Igarashi M, Matsumoto T, Iwao Y, Suzuki Y, Nishida H, Watanabe T, Sugai T, Sugihara KI, Tsuruta O, Hirata I, Hiwatashi N, Saito H, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol.* 2015; 50: 252-260
 15. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection as total excisional biopsy for clinical t1 colorectal carcinoma. *Digestion* 2015; 91: 64-9
 16. Tanaka S, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Oka S, Chayama K. Towards safer and appropriate application of endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma as total excisional biopsy: Future perspective. *Dig Endosc.* 2015; 27: 216-22
 17. Yuge R, Kitadai Y, Shinagawa K, Onoyama M, Tanaka S, Yasui W, Chayama K. mTOR and PDGF Pathway Blockade Inhibits Liver Metastasis of Colorectal Cancer by Modulating the Tumor Microenvironment. *Am J Pathol.* 2015; 185: 399-408
 18. Uraoka T, Tanaka S, Oka S, Matsuda T, Saito Y, Moriyama T, Higashi R,

- Matsumoto T. Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study. *Endoscopy*. 2015; 47: 444-8
19. Wada Y, Kudo SE, Tanaka S, Saito Y, Iishii H, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Kashida H, Ishikawa H, Sugihara K. Predictive factors for complications in endoscopic resection of large colorectal lesions: a multicenter prospective study. *Surg Endosc* 2015; 29: 1216-22
 20. Yamamoto H, Yano T, Ohmiya N, Tanaka S, Tanaka S, Endo Y, Matsuda T, Matsui T, Iida M, Sugano K. Double-balloon enteroscopy is safe and effective for the diagnosis and treatment of small-bowel disorders: A prospective multicenter study performed by expert and non-expert endoscopists in Japan. *Dig Endosc*. 2015; 27: 331-7
2. 学会発表
1. Tanaka S: Update on colorectal ESD from a Japanese perspective. The 8th Shanghai International Endoscopy Symposium (SIES 2015) 2015.4.11, Shanghai 教育講演
 2. Tanaka S: LUCERA ELITE SYSTEM (290 series) New era in colonoscopy. The 8th Shanghai International Endoscopy Symposium (SIES 2015) 2015.4.11, Shanghai
 3. Tanaka S: Colorectal ESD in Japan. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 4. Tanaka S: Knack and technique of colonoscopy. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 5. Tanaka S: Management of T1 colorectal carcinoma. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 6. Tanaka S: Topics in NICE classification. FUGAST Symposium on Gastrointestinal Endoscopy 2015.4.17-18, Porto Alegre 教育講演
 7. Shinagawa K, Kitadai Y, Yuge R, Onoyama M, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Treatment with regorafenib inhibits the tumor-promoting effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an orthotopic nude mice model of colon cancer. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015 2015.4.18-22, Philadelphia
 8. Yuge R, Kitadai Y, Onoyama M, Tanaka Y, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1(DDR1) reduces colon cancer cell migration and invasion. American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2015 2015.4.18-22, Philadelphia
 9. Asayama N, Tanaka S, Oka S, Kunihiro M, Hiraga Y, Nagata S, Furudoji A, Okanobu H, Onogawa S, Kuwai T, Tamura T, Mukai S, Goto E, Kanao H, Kuwabara T, Shimamoto F, Chayama K: Clinical validity of the curative criteria after endoscopic resection for predunculated-type T1 colorectal carcinoma: A multicenter retrospective cohort study. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015.5.16-19, Washington
 10. Nishiyama S, Tanaka S, Oka S, Ninomiya Y, Sagami S, Ueno Y, Arihiro K, Chayama K: Clinical usefulness of narrow band imaging magnification for ulcerative colitis associated cancer/dysplasia.

- American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015.5.16-19, Washington
11. Tamaru Y, Tanaka S, Oka S, Hiraga Y, Kunihiro M, Nagata S, Furudoi A, Ninomiya Y, Asayama N, Shigita K, Nishiyama S, Hayashi N, Chayama K: A multicenter cohort study of endoscopic submucosal dissection for anorectal tumor close to the dentate line. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) 2015 (DDW) 2015.5.16-19, Washington
 12. Yuge R, Kitadai Y, Takigawa H, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1 (DDR1) reduces colon cancer cell migration. GI research academy 2015.6.12, Tokyo
 13. Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Chayama K: Management of technically difficult endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. International Digestive Endoscopy Network (IDEN) 2015 2015.9.12-13, Seoul
 14. Yuge R, Kitadai Y, Takigawa H, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Inhibition of collagen receptor discoidin domain receptor-1(DDR1) reduces colon cancer cell migration. 第73回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10, 名古屋市
 15. Takigawa H, Kitadai Y, Yuge R, Tanaka S, Yasui W, Chayama K: Treatment with regorafenib inhibits both tumor cells and stromal cells in orthotopic nude mice models of colon cancer. 第74回日本癌学会学術総会 2015.10.8-10, 名古屋市
 16. Shigita K, Tanaka S, Sumimoto K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Asayama N, Hayashi N, Chayama K, Arihiro K, Nagata S: Clinical significance of subclassification for colorectal laterally spreading tumor(LST) granular type. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 17. Ninomiya Y, Tanaka S, Oka S, Hirano D, Sumimoto K, Tamaru Y, Asayama N, Shigita K, Hayashi N, Chayama K: Clinical usefulness of dual red imaging during colorectal endoscopic submucosal dissection. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 18. Oka S, Tanaka S, Igawa A, Kunihiro S, Nakano M, Chayama K: Evaluation for the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of laterally spreading tumor. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 19. Kakugawa Y, Oka S, Saito S, Nouda S, Watanabe K, Ohmiya N, Aihara H, Matsumoto M, Noda I, Aoyama T, Kuramoto T, Hiiguchi K, Goto H, Arakawa T, Tanaka S, Saito Y, Tajiri H: Per polyp sensitivity of colon capsule endoscopy according to pathological diagnosis. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 20. Tari A, Kitadai Y, Asaoku H, Shinagawa K, Fujimori S, Tanaka S, Koga T, Yoshino T, Chayama K: Treatment of intestinal follicular lymphoma: Prospective study of comparison between watch and wait and rituximab-containing chemotherapy. 23th United European Gastroenterology Week (UEGW) 2015 2015.10.24-28, Barcelona
 21. Sumimoto K, Tanaka S, Oka S, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, Shigita K, Asayama N, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K: Clinical usefulness of Japan NBI Expert Team magnifying (JNET) classification for colorectal lesions. Advanced Diagnosis Endoscopy Course (ADEC) in Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2015 2015.12.3-6, Taipei

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 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科 教授

研究要旨

Cowden 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、消化管ポリポース、などを認めるとともに、しばしば乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに過誤腫性病変認める常染色体優性遺伝性疾患である。また、肝硬変、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、悪性腫瘍などをしばしば合併する。本邦における診断基準はないが、米国 NCCN が作成した診断基準が広く用いられている。重症喘息、知的障害などを合併する重症例が存在する。

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・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

本症候群について、まず、海外及び本邦における論文を系統的に収集し、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、診断基準の作成および重症度の分類を行う。

(倫理面への配慮)

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、データは鍵の付いた保管庫に管理している。

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、消化管にはポリポースが認められ、高率に脂肪肝を合併する。有病率は、20～25万人に1人であり、原因遺伝子の一つに PTEN がある。また、全体で 30%に悪性腫瘍(乳癌、甲状腺癌、子宮体癌など)を合併する。さらに、アレルギー性疾患や自己免疫性疾患を高率に合併する。

本邦における診断基準はないが、米国 NCCN(2008)が作成した診断基準があり、本邦でも広く用いられている。重症度分類はないが、重症の指標として重症喘息、知的障害、泌尿生殖器奇形、Bannayan-Ruvalcan-Riley(BRRS)症候群、肝硬変、癌などの合併が考えられる。

D . 考察

本症候群は、特徴的な皮膚病変、消化管ポリポースなどを呈する常染色体優性遺伝性疾患である。原因遺伝子の一つに PTEN

遺伝子がある。診断は、NCCN の診断基準を用いて行われている。重症喘息、知的障害、泌尿生殖器奇形、Bannayan-Ruvalcan-Riley(BRRS)症候群、肝硬変、癌などの合併例が重症であると考えられる。

E . 結論

本症候群は、特徴的な皮膚病変、消化管ポリポーシスなどを呈する常染色体優性遺伝性疾患である。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

Muguruma N, Takayama T. Narrow Band Imaging as an Efficient and Economical Tool in Diagnosing Colorectal Polyps. Clin Endosc 48 (6), 461-3, 2015.

2. 学会発表

該当無し

H . 知的財産権の出願・登録状況

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、*BMPRIA* 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、宮田 康史、山本 博徳: 【十二指腸腫瘍をどうする】 全身性疾患に伴う十二指腸腫瘍(消化管ポリポース、von Recklinghausen 病、ZE など)。 消化器内視鏡; 27: 1184-1186、2015

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

若年性ポリポース症候群の診断基準

A 主要所見

1. 大腸に5個以上の若年性ポリープが認められる。
2. 全消化管(2臓器以上)に複数の若年性ポリープが認められる。
3. 個数を問わずに若年性ポリープが認められ、かつ、若年性ポリープの家族歴が認められる。
(上記3項目は、1988年 Jassらによる診断基準)

B 若年性ポリープの組織学的所見

1. 密な間質組織を伴う正常上皮組織の所見を認める。
2. 粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤を伴う炎症像を認める。
3. 粘膜筋板筋繊維の増生は認めない。
4. 介在粘膜には炎症/浮腫を認めない。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、Cronkhite-Canada 症候群

D 遺伝学的検査

1. SMAD4 遺伝子の変異
2. BMPR1A 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite: Aのうち1項目以上 + Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable: Aのうち1項目以上 + Bのうち3項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

1. アルブミン値 3.0g/dl 以下の低アルブミン血症
2. ヘモグロビン値 10.0g/dl 以下の貧血
3. 腸閉塞・腸重積、消化管癌合併の既往
上記、いずれかを有する症例を重症とする。

平成27年度 難治性疾患政策研究事業
公開シンポジウム

家族性大腸ポリポージス患者会

ハーモニー・ライフ、ハーモニー・ライン、ノール・アルモニー共催
日本家族性腫瘍学会後援

無料

消化管良性多発腫瘍好発疾患の
医療水準向上に向けて
大腸ポリポージスの指定難病認定を目指す

日時

2016年

1月31日(日) 13:00-16:00

会場

慶應義塾大学病院2号館11階大会議室

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 <http://www.hosp.keio.ac.jp/kotsu/>
JR 中央・総武線「信濃町」駅下車、徒歩約1分
地下鉄 都営大江戸線「国立競技場」駅下車(A1番出口)、徒歩約5分

家族性大腸ポリポージスについての概要

岩間毅夫 埼玉医科大学総合医療センター客員教授

シンポジウム

進行: 石川秀樹 京都府立医科大学特任教授
武田祐子 慶應義塾大学看護医療学部教授

シンポジスト:

家族性大腸ポリポージス患者会代表

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

伊藤道哉 東北大学大学院医学系研究科/
医学部公衆衛生学専攻公共健康医学講座講師

鍛冶信太郎 朝日新聞科学医療部記者

* 事前登録は不要です。どなたでもご参加いただけます。

お問い合わせ

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
E-mail: takeday@sfc.keio.ac.jp
TEL 03-5363-2064

平成27年度 難治性疾患政策研究事業
公開シンポジウム

消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上に向けて
大腸ポリポースの指定難病認定を目指す

【プログラム】

[開会の挨拶]

石川秀樹 京都府立医科大学特任教授

[家族性大腸ポリポースについての概要]

岩間毅夫 埼玉医科大学総合医療センター客員教授

[シンポジウム]

家族性大腸ポリポース患者会

ハーモニー・ライン代表／ハーモニー・ライフ代表

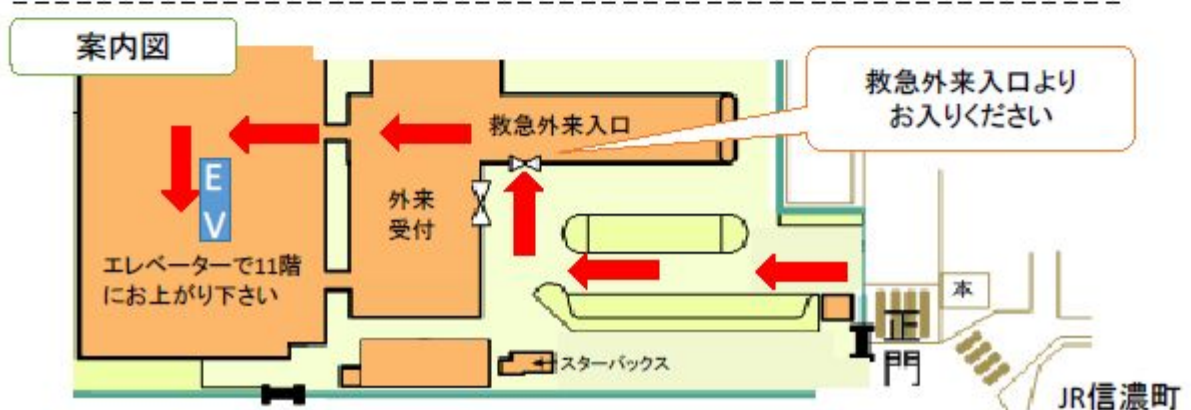
石田秀行 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科教授

伊藤道哉 東北大学大学院医学系研究科／

医学部公衆衛生学専攻公共健康医学講座講師

鍛冶信太郎 朝日新聞科学医療部記者

(全体討議)



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa H, Mutoh M, Iwama T, Suzuki S, Abe T, Takeuchi Y, Nakamura T, Ezoe Y, Fujii G, Wakabayashi K, Nakajima T, Sakai T.	Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy.	Endoscopy	48 (1)	51-5	2016
Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, Tonai Y, Matsuura N, Ezoe Y, Ishihara R, Tomita Y, Iishi H.	Feasibility of Cold Snare Polypectomy for Multiple Duodenal Adenomas in Patients with Familial Adenomatous Polyposis: A Pilot Study.	Digestive Diseases and Sciences	First Online 28 April	1-5	2016
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 Jan 28	Epub ahead of print	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohda M, Kumamoto K, Eguchi H, Hirata T, Tada Y, Tanakaya K, Akagi K, Takenoshita S, Iwama T, Ishida H, Okazaki Y.	Rapid detection of germline mutations for hereditary gastrointestinal polyposis/cancers using HaloPlex target enrichment and high-throughput sequencing technologies.	Fam Cancer	2016 Feb 2	Epub ahead of print	2016
Kominami Y, Tanaka S, et al.	Computer-aided diagnosis of colorectal polyp histology by using a real-time image recognition system and narrow-band imaging magnifying colonoscopy.	Gastrointest Endosc	83 (3)	643-649	2016
Asayama N, Tanaka S, et al.	Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma.	Int J Colorectal Dis	31 (3)	571-578	2016
Shigita K, Tanaka S, et al.	Clinical significance and validity of the subclassification for colorectal laterally spreading tumor granular type.	J Gastroenterol Hepatol	31 (5)	973-979	2016
Kawaguchi Y, Tanaka S, et al.	Mouse model of proximal colon-specific tumorigenesis driven by microsatellite instability-induced Cre-mediated inactivation of Apc and activation of Kras.	J Gastroenterol	51 (5)	447-457	2016
坂本博次、宮田康史、 山本博徳	【十二指腸腫瘍をどうする】全身性疾患に伴う十二指腸腫瘍（消化管ポリポシス、von Recklinghausen病、ZEなど）	消化器内視鏡	27	1184- 1186	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, Matsubara N, Ishikawa H, Arai M, Tomita N, Tamura K, Sugano K, Iahioka C, Yoshida T, Moriyama Y, Ishida H, Watanabe T, Sugihara K.	Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for cancer of the colon and rectum.	Jpn J Clin Oncol	45 巻 2 号	153-159	2015
Kumamoto K, Ishida H, Ohsawa T, Ishibashi K, Ushiyama M, Yoshida T, Iwama T.	Germline and somatic mutations of the APC gene in papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis: Analysis of 3 cases and review of the literature.	Oncol Lett	10 巻 4 号	2239-2243	2015
松澤岳晃, 石田秀行, 近範泰, 鈴木興秀, 石橋敬一郎, 岩間毅夫	家族性大腸がんの頻度・診断と治療	腫瘍内科	16 巻 3 号	225-230	2015
石田秀行, 渡辺雄一郎, 近範泰, 田島雄介, 鈴木興秀, 松澤岳晃, 福地稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 岩間毅夫	大腸外病変に対する対応 - 胃・十二指腸病変とデスモイド腫瘍	日本大腸肛門病学会雑誌	68 巻 10 号	908-920	2015
石田秀行, 岩間毅夫	遺伝性大腸癌: 家族性大腸腺腫症, MUTYH 関連ポリポーシス, リンチ症候群	日本臨牀	73 巻 増刊号 4	59-64	2015
石田秀行, 岩間毅夫, 富田尚裕, 小泉浩一, 赤木究, 石黒めぐみ, 渡邊聡明, 杉原健一	遺伝性大腸癌の診療とガイドライン	日本臨牀	73 巻 増刊号 6	547-551	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小林宏寿, 岩間毅夫, 石田秀行	Familial adenomatous polyposis (家族性大 腸腺腫症)	日本臨牀	73 巻 増刊号 6	94-98	2015
田島雄介, 石田秀行	家族性大腸腺腫症 (FAP)	臨床画像	31 巻 増刊号 10	105-108	2015
松澤岳晃, 近範泰, 田島雄介, 鈴木興秀, 石畝亨, 傍島潤, 隈元謙介, 福地稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田秀行	遠隔転移を伴う大腸 癌を合併した家族性 大腸腺腫症の治療経 験	家族性腫瘍	15 巻 2 号	27-30	2015
鈴木興秀, 近範泰, 福地稔, 隈元謙介, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 江口英孝, 持木彫人, 赤木究, 石田秀行	MSI-H と MSH2/MSH6 蛋白 発現の欠失を認めた 横行結腸癌を合併し た家族性大腸腺腫症 の 1 例	癌と化学療法	42 巻 12 号	2208- 2210	2015
田島雄介, 幡野哲, 隈元謙介, 石橋敬一郎, 近範泰, 小野澤寿志, 松澤岳晃, 持木彫人, 山口研成, 赤木究, 岩間毅夫, 石田秀行	Stapled Ileal-Pouch Anal Anastomosis 後の残存直腸に繰り 返し発生した粘膜内 癌に対し全周性の粘 膜切除を施行した家 族性大腸腺腫症の 1 例	癌と化学療法	42 巻 12 号	2199- 2201	2015
近範泰, 隈元謙介, 鈴木興秀, 山本梓, 田島雄介, 渡辺雄一郎, 小野澤寿志, 松澤岳晃, 江口英孝, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石田秀行	回腸人工肛門周囲に 発生した FAP 合併 デスモイド腫瘍の 1 例	癌と化学療法	42 巻 12 号	1947- 1949	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田島雄介, 隈元謙介, 山本梓, 近範泰, 渡辺雄一郎, 松澤岳晃, 石橋敬一郎, 持木彫人, 岩間毅夫, 赤木究, 石田秀行	家族性大腸腺腫症に 合併した異時性多発 甲状腺乳頭癌の1例	癌と化学療法	42巻12号	1833- 1835	2015
渡辺雄一郎, 馬場裕之, 福地稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石川秀樹, 石田秀行	家族性大腸腺腫症に 併存した十二指腸神 経内分泌腫瘍の1例	癌と化学療法	42巻12号	1764- 1766	2015
渡辺雄一郎, 馬場裕之, 傍島潤, 福地稔, 熊谷洋一, 石橋敬一郎, 持木彫人, 石川秀樹, 石田秀行	小切開下に腓温存全 十二指腸切除術を施 行したFAPの1例	癌と化学療法	42巻12号	1761- 1763	2015
石橋敬一郎, 渡辺雄一郎, 近範泰, 田島雄介, 鈴木興秀, 松澤岳晃, 隈元謙介, 福地稔, 熊谷洋一, 馬場裕之, 持木彫人, 岩間毅夫, 石田秀行	家族性大腸腺腫症に 発生した子宮内 膜癌、卵巣癌、十二 指腸癌の1例	癌と化学療法	42巻12号	1715- 1717	2015
Asayama N, Tanaka S, et al.	Long-term outcom es after treatment for pedunculated- type T1 colorectal carcinoma: a multi center retrospective cohort study.	J Gastroent erol	10.1007/s0 0535-015-1 144-2	On line 1-9	2015
Häfner M, Tanaka S, et al.	Local fractal dime nsion based appro aches for colonic p olyp classification.	Med Image Anal	26 (1)	92-107	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kominami Y, Tanaka S, et al.	Evaluation of dual-wavelength excitation autofluorescence imaging of colorectal tumours with a high-sensitivity CMOS imager: a cross-sectional study.	BMC Gastroenterol	15 (110)	On line 1-6	2015
Tamaru Y, Tanaka S, et al.	Early squamous cell carcinoma of the anal canal resected by endoscopic submucosal dissection.	Case Rep Gastroenterol	30 (9)	120-125	2015
Saito Y, Tanaka S, et al.	Evaluation of the clinical efficacy of colon capsule endoscopy in the detection of lesions of the colon: prospective, multicenter, open study.	Gastrointest Endosc	82 (5)	861-869	2015
Watanabe T, Tanaka S, et al.	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol	20 (2)	207-239	2015
Horimatsu T, Tanaka S, et al.	Next-generation narrow band imaging system for colonic polyp detection: a prospective multicenter randomized trial.	Int J Colorectal Dis.	30 (7)	947-954	2015
Urabe Y, Tanaka S, et al.	Impact of revisions of the JSCCR guidelines on the treatment of T1 colorectal carcinomas in Japan.	Z Gastroenterol	53 (4)	291-301	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka S, Kashida H, et al.	(JGES Guidelines) Colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection guidelines.	Dig Endosc	27 (4)	417-434	2015
Tanaka S, Saitoh Y, et al.	Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps.	J Gastroenterol	50 (3)	252-260	2015
Asayama N, Tanaka S, et al.	Endoscopic submucosal dissection as total excisional biopsy for clinical T1 colorectal carcinoma.	Digestion	91 (1)	64-69	2015
Tanaka S, Asayama N, et al.	Towards safer and appropriate application of endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma as total excisional biopsy: Future perspective.	Dig Endosc	27 (2)	216-222	2015
Yuge R, Tanaka S, et al.	mTOR and PDGF Pathway Blockade Inhibits Liver Metastasis of Colorectal Cancer by Modulating the Tumor Microenvironment.	Am J Pathol	185 (2)	399-408	2015
Uraoka T, Tanaka S, et al.	Feasibility of a novel colonoscope with extra-wide angle of view: a clinical study.	Endoscopy	47 (5)	444-448	2015
Wada Y, Tanaka S, et al.	Predictive factors for complications in endoscopic resection of large colorectal lesions: a multicenter prospective study.	Surg Endosc	29 (5)	1216-1222	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto H, Tanaka S, et al.	Double-balloon enteroscopy is safe and effective for the diagnosis and treatment of small-bowel disorders: A prospective multicenter study performed by expert and non-expert endoscopists in Japan.	Dig Endosc	27 (3)	331-337	2015
Muguruma N, Takayama T.	Narrow Band Imaging as an Efficient and Economical Tool in Diagnosing Colorectal Polyps	Clinical Endoscopy	48 (6)	461-463	2015