

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

Peutz-Jeghers症候群の診療実態に関する研究

研究分担者 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

本邦におけるPeutz-Jeghers症候群の患者実態、治療内容を把握し、診療ガイドラインの妥当性を確認、治療実態を把握するためのPeutz-Jeghers症候群の登録追跡コホートシステム構築の基礎情報を得るために、自治医科大学附属病院で診療したPeutz-Jeghers症候群の症例を対象に実態調査を行った。ダブルバルーン内視鏡による内視鏡的治療を行うことでPeutz-Jeghers症候群で問題となる腸重積発症を予防できる可能性が示唆された。また、若年の内から様々な臓器に発癌が認められ、定期的なサーベイランスの重要性が再認識された。この結果をもとにPeutz-Jeghers症候群の登録追跡コホートシステムを構築する予定であり、この整備により、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

Peutz-Jeghers症候群は、食道を除く消化管、特に小腸に多くの過誤腫性ポリポシスが発生し、小腸の評価とポリープの治療を必要とする。更に、若年から様々な腫瘍を合併するので、定期的なサーベイランスが必要である。本邦におけるPeutz-Jeghers症候群診療の質の向上と均てん化を図るために本研究班により診療ガイドラインが作成された。本研究班では引き続きPeutz-Jeghers症候群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、この診療ガイドラインの妥当性を確認し、治療実態を把握したいと考えている。前向き登録追跡コホートシステムを構築するにあたり、システムに含めるべき内容を決定するための基礎情報として、Peutz-Jeghers症候群の診療実態を把握するための研究を行った。

B. 研究方法

2004年7月から2020年4月までの間に自治医科大学附属病院でPeutz-Jeghers症候群に対してダブルバルーン内視鏡による経過観察、治療を行った67例(女性:34名(51%)、平均年齢:30.8±15.5歳、平均観察期間:69.7±50.0ヶ月)を対象に実態調査を行った。情報の集積後に個人情報情報は消去して検討を行った。

C. 研究結果

Peutz-Jeghers症候群の家族歴を有するのは25例(37%)、特徴的な色素沈着を有するのは62例(93%)であった。初回ダブルバルーン内視鏡前に53例(79%)が小腸ポリープ増大のために開腹手術が施行されていた。初回手術の中央値は17歳(95%信頼区間:14~19歳)であった。経過観察開始後に施行されたダブルバルーン内視鏡は合計531回(1例あたり平均:7.9±5.9回)であった。ダブルバルーン内視鏡による全小腸観察率は60.7%(37/61例)であり、自治医科大学附属

病院全体における全小腸観察率79.4%よりも低い傾向がみられた。

ダブルバルーン内視鏡により治療された小腸ポリープ数の合計は2858個(1例あたり平均:42.7±60.2個)であり、そのうち内視鏡的切除が644個(23%)、阻血クリップによる治療が1957個(68%)、留置スネアによる治療が257個(9%)に行われていた。ダブルバルーン内視鏡は原則入院の上施行されており、各入院ごとに治療したポリープの個数の中央値は初回6個(0~102)、2回目7個(0~65)、3回目7.5個(0~42)、4回目5個(0~40)、5回目8個(0~44)、6回目8個(1~38)、7回目9個(0~45)、8回目11.5個(0~38)と明らかな傾向は認めなかった($rS = 0.088$, $P=0.15$, スピアマン順位相関係数)。しかし、腸重積発症の危険性のある15mm以上の治療ポリープ数の中央値は初回3個(0~57)、2回目1個(0~30)、3回目1個(0~21)、4回目1個(0~20)、5回目1個(0~6)、6回目1個(0~13)、7回目0個(0~6)、8回目0.5個(0~6)と入院回数が増えるごとに有意に減少する傾向がみられた($rS = -0.244$, $P<0.01$, スピアマン順位相関係数)。また、治療ポリープ最大径の中央値も、初回30mm(7~100)、2回目20mm(5~40)、3回目15mm(5~40)、4回目15mm(5~40)、5回目15mm(5~50)、6回目15mm(6~30)、7回目10mm(6~25)、8回目15mm(12~30)と入院回数が増えるごとに有意に小さくなる傾向がみられた($rS = -0.397$, $P<0.01$, スピアマン順位相関係数)。

ダブルバルーン内視鏡による偶発症発生率は3.2%(17/531件)であり、そのうち後出血が1.1%(6/531件)、急性膵炎1.5%(8/531件)、穿孔0.4%(2/531件)、腸重積0.2%(1/531件)であり、他施設による治療ダブル

バルーン内視鏡による偶発症発生率3~4%(Zepeda-Gomez S et al. Endoscopy 2011)と同等であった。

ダブルバルーン内視鏡による経過観察開始後に小腸ポリープ増大により手術が必要になった症例は導入初期にポリペク待機期間に腸重積発症した1例のみ(1/67例、1.5%)であった。3例に開腹癒着剥離術を併用したダブルバルーン内視鏡が行われたが、その後の再癒着によりその後の内視鏡の挿入性の改善は認められなかった。

悪性腫瘍は経過観察開始前を含めると22例(32.8%)に発症し、そのうち子宮癌が6例、肺癌が4例、膵癌が3例、十二指腸癌が3例、卵巣癌が3例、大腸癌が2例、原発不明癌が1例、胃癌が1例、乳癌が1例であった。また、10歳代で2例、20歳代で5例、30歳代で7例、40歳代で2例、50歳代で6例、60歳代で2例の悪性腫瘍が発生した。良性腫瘍は12例(17.9%)に見られ、そのうち膵管内乳頭粘液性腫瘍が6例、分葉状頸管腺過形成が5例、デズモイド腫瘍が1例、卵巣嚢胞腺腫が1例、某大動脈嚢胞が1例であった。死亡例は5例(7.5%)で全例癌死であり、20歳代での死亡例も2例認めた。

D. 考察

Peutz-Jeghers症候群の小腸ポリープに対するダブルバルーン内視鏡による内視鏡的治療は安全に施行することが可能である。小腸ポリープは治療を行っても症例によっては生涯にわたり新たな病変が繰り返し発生するが、内視鏡的治療を繰り返すことでその後の腸重積発症リスクが低減される可能性が示唆された。しかし、内視鏡開始前に開腹手術がなされてしまうと内視鏡によ

る全小腸観察が困難になることが多いため、小腸ポリープに対する治療は開腹手術を行うよりもダブルバルーン内視鏡による内視鏡的治療を優先すべきと考えられた。

悪性腫瘍は若年から様々な臓器から発症し、症例によっては致命的になることあり、20歳代から定期的なサーベイランスを行う必要があることが示唆された。

上記の内容は主に欧米の論文をシステマティックレビューで用いた今回作成された診療ガイドラインの内容とも整合性が得られており、診療ガイドラインを普及させる必要性が高いことを確認することができた。今回の検討を元に前向き登録追跡コホート研究を進めることで、Peutz-Jeghers症候群の病態をより詳細に明らかにすることが期待される。また、本研究班が構築する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

Peutz-Jeghers症候群の診療実態を把握し、診療ガイドラインとの整合性が得られていることが確認できた。前向き登録追跡コホート研究の進行により、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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Khurelbaatar T., Sakamoto H., Yano T., Sagara Y., Dashnyam U., Shinozaki S., Sunada K., Lefor A. K., Yamamoto H. Endoscopic ischemic polypectomy for small-bowel polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Endoscopy, 2020. (Online ahead of print)

2. 学会発表

1) 小黒 邦彦, 坂本 博次, 北村 昌史, 永山 学, 矢野 智則. 小腸内視鏡診療の現状と展望 当院におけるPeutz-Jeghers症候群に対する検査・治療戦略. Progress of Digestive Endoscopy. 98(Suppl.): s85, 2020. (第111回日本消化器内視鏡学会関東支部例会2020年12月19日)

2) 小黒 邦彦, 矢野 智則, Khurelbaatar Tsevelnorov, Dashnyam Ulzii, 関谷 万理子, 北村 昌史, 宮原 晶子, 永山 学, 坂本 博次, 砂田 圭二郎, 山本 博徳. Peutz-Jeghers症候群に対するダブルバルーン内視鏡、カプセル内視鏡とCT enterographyを用いた治療戦略. 日本消化管学会雑誌. 5(Suppl.): 130, 2021. (第17回日本消化管学会総会学術集会 2021年2月20日)

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