

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総括）研究報告書

消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の小児から成人へのシームレスな診療体制構築  
のための研究

研究代表者 杉山 佳子（中山 佳子） 信州大学・学術研究院医学系・准教授

## 研究要旨

### 【研究の目的】

消化管に良性の過誤腫が多発する Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群（PTEN 過誤腫症候群）および若年性ポリポシス症候群（以下、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群）は、根治的な治療法がない希少疾患であり、再発性に多発する消化管良性腫瘍に対し、小児から成人期まで生涯に渡りサーベイランスと治療を要する難治性疾患である。

消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群はこれまで国内で診療ガイドラインがなかったことから、厚生労働省科学研究費難治性疾患等政策研究事業「消化管良性多発性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」（石川秀樹班長）が着手した診療ガイドライン作成を本研究班が引き継ぎ、診療ガイドラインの普及を進めることになった。さらに3疾患について国内における小児から成人を網羅する前向き登録追跡研究や全国頻度調査は行われておらず、患者数および重症例の病態の把握がされていない。また、臨床医の本疾患群の認知度が低く、良質かつ適切な医療を確保できる拠点医療施設を示すと同時に、診療ガイドラインに基づく標準的な医療の普及、小児から成人の移行期医療を円滑に進めるための診療提供体制の整備が必要と考える。さらに AYA 世代の患者の QOL の向上と社会的支援に関するニーズに寄り添った支援体制も考慮されなければならない。

本研究班は、全国規模の患者数の把握と病態（重症例）の実態把握、移行期医療を考慮した小児から成人へのシームレスな診療を可能とする拠点医療施設の整備、患者ニーズにあった社会的支援の拡充を達成するために活動する。

### 【研究結果の概要】

#### 1. 診療ガイドラインの作成・公開・普及

平成 29 年度から平成 30 年度に厚生労働省科学研究費難治性疾患等政策研究事業「消化管良性多発性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」（石川秀樹班長）が「小児から成人にかけてのシームレスな消化管ポリポシス診療ガイドライン」の作成に着手した。令和 2 年 4 月時点で作成途中であった診療ガイドラインの作成を本研究班が引き継いだ。令和 2 年 6 月には関連学会の会員にパブリックコメントを募集し、令和 2 年 9 月に「遺伝性腫瘍」に「小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン（2020 年版）」、「小児・成人のための若年性ポリポシス症候群診療ガイドライン（2020 年版）」、「小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン（2020 年版）」

を公開した。

## 2. 全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用

3 疾患の全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用のためのシステム構築等の準備を行った。本研究を通じて、本邦における患者実態・治療内容を把握する予定である。

## 3. 前向きレジストリシステムの構築

Cowden 症候群の前向きレジストリシステムについて、分担研究者の六車が中心となり関連学会と協力して基盤整備を行う準備を開始した。

## 4. 拠点医療施設の整備と医療水準の向上に向けた取り組み

全国を網羅する拠点病院について、小児・成人の診療受け入れ体制、遺伝カンセリングの整備状況に関する情報を収集し、北海道から九州までの 23 の医療機関から 36 名の協力者の内諾を得た。診療レベルの向上を目的に、医療者に向けた教育講演と e-learning を行った。

## 5. AYA 世代の患者を対象とした QOL、社会的ニーズに関するアンケート調査

研究分担者である武田が中心となり、3 疾患の患者・家族の抱える困難感等の現状と課題についての調査を計画した。

## 6. 患者・一般市民への知見の公開と社会的支援を行う

市民公開講座あるいは患者会の設立が COVID19 感染のため困難な状況にあることから、令和 2 年度は十分な活動ができなかった。令和 3 年度も COVID19 感染の拡大が続くことが予想され、研究班ホームページ等を通じて患者・一般市民に向けて情報を発信する予定である。

## 分担研究者

坂本博次

自治医科大学・医学部・講師

六車直樹

徳島大学・大学院医歯学研究部・准教授

梅野淳嗣

九州大学・大学病院・助教

熊谷秀規

自治医科大学・医学部・小児科学・教授

内田恵一

三重大学・医学部附属病院・准教授

神保圭佑

順天堂大学・医学部小児科・助教

角田文彦

宮城県立こども病院・総合診療科・

消化器科・部長

武田祐子

慶應義塾大学・看護医療学部・教授

山本敏樹

日本大学・医学部・准教授

## A. 研究目的

消化管に良性の過誤腫が多発する Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群 (PTEN 過誤腫症候群) および若年性ポリポース症候群 (以下、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群)

は、根治的な治療法がない希少疾患であり、再発性に多発する消化管良性腫瘍に対し、

小児から成人期まで生涯に渡りサーベイランスと治療を要する難治性疾患である。国内における小児から成人を網羅する前向き登録追跡研究や全国頻度調査は行われておらず、患者数および重症例の病態の把握がされていない。また臨床医の本疾患群の認知が低く、良質かつ適切な医療を確保できる拠点医療施設を認定し、診療ガイドラインに基づく標準的な医療の普及、小児から成人の移行期医療を円滑に進めるための診療提供体制の構築が急務である。全国規模の患者数の把握と病態（重症例）の実態把握、移行期医療を考慮した拠点医療施設の整備、患者ニーズにあった社会的支援の充実に達成することを目的とした。

## B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの作成・公開・普及  
「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」に準じた診療ガイドラインの作成、公開、普及を行う。
2. 全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用  
3 疾患について全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用によって、本邦における患者実態・治療内容を把握していく。厚労省難病疫学班の中村好一先生班のマニュアルに従い全国頻度調査を実施する。
3. 前向きレジストリシステムの構築  
Cowden 症候群の前向きレジストリシステムについて、関連学会と協力して基盤整備を行う。
4. 拠点医療施設の整備と医療水準の向上に向けた取り組み  
拠点病院は全国を網羅する地域性を考慮

し、小児・成人の診療受け入れ体制、遺伝カウンセリングの整備状況に関する情報を重視する。また、診療レベルの向上を目的に、医療者への標準的治療の周知を目的とした教育的な取り組みを行う。

## 5. AYA 世代の患者を対象とした QOL、社会的ニーズに関するアンケート調査

3 疾患の患者・家族の抱える困難感等の現状と課題を把握し、今後の支援体制の整備に繋げる。

## 6. 患者・一般市民への知見の公開と社会的支援を行う

市民公開講座あるいは患者会の設立を目指した活動を予定する。

## 疾患別・領域別の担当

- Peutz-Jeghers 症候群  
成人：坂本、小児：熊谷  
研究協力者：山本博徳
- Cowden 症候群（PTEN 過誤腫症候群）  
成人：六車、小児：角田  
研究協力者：高山哲治
- 若年性ポリポーシス症候群  
成人：梅野、小児：神保  
研究協力者：松本主之
- 小児外科領域  
内田
- 診療ガイドラインの普及  
山本、研究協力者：石田秀行
- 患者ニーズ調査  
武田
- 全国頻度調査  
全員、研究協力者：石川秀樹、中村好一

## C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの作成・公開・普及

平成 29 年度から平成 30 年度に厚生労働省科学研究費難治性疾患等政策研究事業「消化管良性多発性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」(石川秀樹班長)が「小児から成人にかけてのシームレスな消化管ポリポーシス診療ガイドライン」作成に着手した。令和 2 年 4 月時点で作成途中であった診療ガイドラインの作成を本研究班が引き継いだ。令和 2 年 6 月には関連学会の会員にパブリックコメントを募集し、令和 2 年 9 月に「遺伝性腫瘍」に「小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン (2020 年版)」、「小児・成人のための若年性ポリポーシス症候群診療ガイドライン (2020 年版)」、「小児・成人のための Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群診療ガイドライン (2020 年版)」を公開した。その後、本診療ガイドラインは日本遺伝性腫瘍学会のホームページに無料で公開され、Minds にも掲載された。令和 3 年度は研究班ホームページへの公開、全国医療機関へのポスターでの周知などを予定している。

日本小児科学会からの依頼にて、小児慢性特定疾患の概要と診断の手引きの見直しを行い、診療ガイドラインと診断基準等の齟齬がないように改版を提案した。

次年度は 3 疾患の診療ガイドラインの英語版を作成し、特に小腸内視鏡診療の進んでいる日本における標準治療を海外に向けて発信する予定である。

## 2. 全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用

Cowden 症候群については、研究分担者である六車らが行った日本消化器病学会会員を対象とした全国調査のデータを解析し

論文化を進めている。今後、3 疾患の全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用によって、本邦における患者実態・治療内容を把握していく。令和 2 年度は全国頻度調査の対象施設の抽出、一次アンケートの作成を終え、システムを構築した。令和 3 年度に一次調査と二次調査を行う予定である。小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用についても申請書を作成した。現在、研究代表者施設での倫理審査待ちである。

## 3. 前向きレジストリシステムを構築

Cowden 症候群の前向きレジストリシステムについて、分担研究者の六車が中心となり関連学会と協力して基盤整備を行う準備を開始した。令和 3 年度には具体的なシステムの構築を検討する。

## 4. 拠点医療施設の整備と医療水準の向上に向けた取り組み

全国を網羅する拠点病院について、小児・成人の診療受け入れ体制、遺伝カウンセリングの整備状況に関する情報を収集し、北海道から九州までの 23 の医療機関から 36 名の協力者の内諾を得た。令和 3 年度には研究班のホームページを通じて情報公開する。今後、関連学会を通じて拠点病院を増やすと同時に、円滑な移行期医療の整備を含めた診療支援を行う。また、診療レベルの向上を目的に、令和 2 年度には医療者に向けた教育講演と e-learning を研究代表者の中山が日本遺伝性腫瘍学会にて行った。また、成人に比較して明らかに専門医が少ない小児の消化管内視鏡検査と内視鏡治療について、学会雑誌あるいは書籍による周知を行った。令和 3 年度も同様の取り組みを継続する。

## 5. AYA 世代の患者を対象とした QOL、社会的ニーズに関するアンケート調査

研究分担者である武田が中心となり、3疾患の患者・家族の抱える困難感等の現状と課題についての調査を計画し、倫理委員会の承認を得た。令和3年度は本調査の結果に基づき、患者および医療者のニーズにあった対策を検討する。また、令和3年度には研究分担者の熊谷が中心となり、AYA世代を対象とした移行期医療支援ツールの作成を行う予定である。

## 6. 患者・一般市民への知見の公開と社会的支援を行う

市民公開講座あるいは患者会の設立がCOVID19感染のため困難な状況にあることから、令和2年度は十分な活動ができなかった。令和3年度もCOVID19感染の拡大が続くことが予想され、研究班ホームページ等を通じて患者・一般市民に向けて情報を発信する予定である。

## D. 考察

診療ガイドラインの作成・公開については概ね予定通り進んでいるものの、関連学会への周知や医療者・患者・一般市民への普及は未だ不十分である。引き続き研究班ホームページや医療機関へのポスター配布などを通じて普及に努める。全国頻度調査と小児慢性特定疾病患者データベースの二次利用は調査開始の準備が整い、令和3年度に施行の予定である。拠点病院整備については、関連学会との連携の強化が令和3年度の課題となる。AYA世代を対象としたQOL等のアンケートおよび患者・一般市民への社会的支援については、COVID19感染の影響もあり活動が限られる状況を想定し、

ホームページ等のインターネットを利用した対策を検討していく。

## E. 結論

この研究により得られる成果が国民の健康に還元されるように、研究班ホームページ等によって医療者および患者・一般市民にも広く情報を提供していく。難治性希少疾患の診療体制の整備、AYA世代を対象とした移行期医療の拡充、小児慢性特定疾病事業や指定難病などの厚生労働行政のさらなる発展に寄与するよう引き続き活動を継続する。

## F. 健康危険情報

該当する情報なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 山本博徳, 阿部孝, 石黒信吾, 内田恵一, 川崎優子, 熊谷秀規, 斉田芳久, 佐野寧, 竹内洋司, 田近正洋, 中島健, 阪埜浩司, 船坂陽子, 堀伸一郎, 山口達郎, 吉田輝彦, 坂本博次, 石川秀樹, 岩間毅夫, 岡崎康司, 斎藤豊, 松浦成昭, 武藤倫弘, 富田尚裕, 秋山卓士, 山本敏樹, 石田秀行, 中山佳子. 小児・成人のためのPeutz-Jeghers症候群診療ガイドライン(2020年版). 遺伝性腫瘍 20(2), 59-78, 2020
- 2) 松本主之, 新井正美, 岩間達, 樫田博史, 工藤孝広, 小泉浩一, 佐藤康史, 関根茂樹, 田中信治, 田中屋宏爾, 田村和朗, 平田敬治, 深堀優, 江崎幹宏, 石川秀樹, 岩間毅夫, 岡崎康司, 斎藤豊, 松浦成昭, 武藤倫弘, 富田尚裕, 秋山卓士, 山本敏樹, 石田秀行, 中山佳子. 小児・成人のための若年性ポリポーシス症候群診療ガイドライン(2020年版). 遺伝性腫瘍 20(2), 79-92, 2020
- 3) 高山哲治, 五十嵐正広, 大住省三, 岡志郎,

角田文彦, 久保宜明, 熊谷秀規, 佐々木美香, 菅井有, 菅野康吉, 武田祐子, 土山寿志, 阪埜浩司, 深堀優, 古川洋一, 堀松高博, 六車直樹, 石川秀樹, 岩間毅夫, 岡崎康司, 斎藤豊, 松浦成昭, 武藤倫弘, 富田尚裕, 秋山卓士, 山本敏樹, 石田秀行, 中山佳子. 小児・成人のための Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群診療ガイドライン(2020年版). 遺伝性腫瘍 20(2), 93-114, 2020

4) 中山佳子. 小児における内視鏡検査の役割. 日本消化器内視鏡学会雑誌 GASTROENTEROLOGICAL ENDOSCOPY 62(5), 529-537, 2020

5) 中山佳子. 内視鏡検査. 小児疾患診療のための病態生理I 改定第6版. 東京医学社, 475-480, 2020

6) Nakayama Y, Kato S, Kurasawa S, Nakamura R, Suga T, Kurozumi M. Urgent double-balloon enteroscopy for reduction of jejuno-jejunal intussusception and polypectomy in Peutz-Jeghers syndrome. Journal of Pediatric Surgery Case Reports 59, 101519, 2020

7) Kudo T, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa, O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T. A nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. J Gastroenterol Hepatol 15297, 2020

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

9) Matsushita K, Inoue M, Nagano Y, Koi

ke Y, Otake K, Okita Y, Uchida K, Kusunoki M. Safety of double-balloon enteroscopy in postoperative pediatric patients. Pediatr Int 62, 1073-1076, 2020

## 2. 学会発表

- 1) 倉沢伸吾, 加藤沢子, 中山佳子. 小児期発症の過誤腫性ポリポーシスの小腸病変に対する診断と治療. 第99回日本消化器内視鏡学会 2020年9月3日, 京都
- 2) 佐渡智光, 倉沢伸吾, 加藤沢子, 中山佳子. 過誤腫性ポリポーシス症候群の小腸ポリープに対する小腸内視鏡治療の有効性と安全性の検討. 第47回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2020年10月24-25日, 東京
- 3) 大宮直木, 岡志郎, 中村正直, 中山佳子, 岩間達, 田中信治, 田尻久雄. カプセル内視鏡内服不可能および内視鏡的挿入補助具に関する全国多施設共同調査(AdvancE-J study). 第58回日本小腸学会学術集会, 2020年10月24-25日, 名古屋
- 4) 中山佳子. 小児の遺伝性腫瘍. 第26回日本遺伝性腫瘍学会(教育講演), 2020年8月オンデマンド配信
- 5) 中山佳子. 小児の遺伝性腫瘍-消化器疾患を中心に-. 日本遺伝性腫瘍学会e-learning, 2021年2月公開

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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