

■診療ガイドライン

小児・成人のためのPeutz-Jeghers症候群  
診療ガイドライン (2020年版)

山本博徳 <sup>*1</sup>	阿部 孝 <sup>*2</sup>	石黒信吾 <sup>*3</sup>	内田恵一 <sup>*4</sup>	川崎優子 <sup>*5</sup>
熊谷秀規 <sup>*6</sup>	斉田芳久 <sup>*7</sup>	佐野 寧 <sup>*8</sup>	竹内洋司 <sup>*9</sup>	田近正洋 <sup>*10</sup>
中島 健 <sup>*11</sup>	阪埜浩司 <sup>*12</sup>	船坂陽子 <sup>*13</sup>	堀伸一郎 <sup>*14</sup>	山口達郎 <sup>*15</sup>
吉田輝彦 <sup>*16</sup>	坂本博次 <sup>*1</sup>	石川秀樹 <sup>*17</sup>	岩間毅夫 <sup>*18</sup>	岡崎康司 <sup>*19</sup>
斎藤 豊 <sup>*20</sup>	松浦成昭 <sup>*21</sup>	武藤倫弘 <sup>*22</sup>	富田尚裕 <sup>*23</sup>	秋山卓士 <sup>*24</sup>
山本敏樹 <sup>*25</sup>	石田秀行 <sup>*18</sup>	中山佳子 <sup>*26</sup>		

Peutz-Jeghers 症候群は、食道を除く全消化管の過誤腫性ポリポシスと皮膚・粘膜の色素斑を特徴とする希少疾患である。STK11 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを原因とし、常染色体優性遺伝形式をとる。また、がん遺伝子パネル検査によって診断される可能性がある。

本症候群で見られる過誤腫性ポリープは小腸に好発し、ポリープが大きくなると出血、腸閉塞、腸重積の原因となる。初回の消化管サーベイランスは症状がなくても8歳頃を目安に行い、10~15mm以上の小腸ポリープは内視鏡的ポリープ切除術を行う。消化管、乳房、膵、子宮、卵巣、肺、精巣などに悪性腫瘍の発生が認められ、適切なサーベイランスが必要である。

本診療ガイドラインでは、小児から成人にかけてシームレスに、正確な診断と適切な治療・サーベイランスが行われるよう、基本的事項を解説し、4個のクリニカルクエスチョンと推奨を作成した。

キーワード：Peutz-Jeghers 症候群，小児，成人，STK11，過誤腫性ポリープ

*1 自治医科大学内科学講座消化器内科学部門	川消化器内科
*2 阪和住吉総合病院消化器センター	*18 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科
*3 PCL病理細胞診センター	*19 順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学
*4 三重大学医学部附属病院小児外科	*20 国立がん研究センター中央病院内視鏡センター・内視鏡科
*5 兵庫県立大学看護学部	*21 大阪国際がんセンター
*6 自治医科大学小児科学	*22 京都府立医科大学分子標的予防医学
*7 東邦大学医療センター大橋病院外科	*23 市立豊中病院がん診療部
*8 佐野病院	*24 中電病院小児外科
*9 大阪国際がんセンター消化管内科	*25 日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野
*10 愛知県がんセンター内視鏡部	*26 信州大学医学部小児医学教室
*11 がん研有明病院臨床遺伝医療部	
*12 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室	
*13 日本医科大学皮膚科学	
*14 独立行政法人国立病院機構四国がんセンターがんゲノム医療センター部	連絡先：中山佳子 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 信州大学医学部小児医学教室 TEL: 0263-83-6119 FAX: 0263-37-3089 E-mail: ynaka@shinshu-u.ac.jp
*15 がん・感染症センター都立駒込病院外科・遺伝子診療科	2020年8月25日受理
*16 国立がん研究センター中央病院遺伝子診療部門	遺伝性腫瘍 第20巻 第2号 (2020年) p.59-78
*17 京都府立医科大学分子標的予防医学・医療法人いちょう会石	

## 第I章 総論

1. 作成の背景
2. 目的, 利用者, 対象者
3. 使用する場合の注意事項
4. 作成組織
  - 1) 統括委員
  - 2) 作成委員
  - 3) システマティックレビュー委員
  - 4) 評価委員
5. 作成法
  - 1) 重要臨床課題の抽出
  - 2) 全体の構成
  - 3) クリニカルクエスチョン
  - 4) システマティックレビュー
  - 5) 推奨作成
  - 6) 外部評価
  - 7) パブリックコメント
6. 文献検索方法, 総体としてのエビデンスのレベル, 推奨の強さ
  - 1) 文献検索方法, 採用基準, 除外基準
  - 2) 総体としてのエビデンスのレベル
  - 3) 推奨の強さの決定
7. 改定
8. 資金
9. 普及推進の工夫
10. 利益相反

## 第II章 各論

1. 基本的事項
2. 診断のためのフローチャート
3. クリニカルクエスチョンと推奨

## 第I章 総論

### 1. 作成の背景

Peutz-Jeghers 症候群は, 標準的な治療法が確立していない希少疾患である。一部の患者では小児期に消化管病変を発症し, 成人期まで継続的な医療を要する慢性疾患で, 時に重篤な合併症を有し患者の生活の質 (Quality of Life : QOL) が著しく低下する。また, 有効な薬剤の探索を目的として行われるがん遺伝子パネル検査によって, Peutz-Jeghers 症候群の原因遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションが同定される可能性がある。このような背景から小児から成人にかけてのシームレスな診療ガイドラインが必要とされる。一方で本疾患の臨床型には多様性があり, また発症頻度も低いことから, これまで診断, 治療及びサーベイランスを網羅する国内の診療ガイドラインが存在しなかった。海外からは American College of Gastroenterology の「ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes」などいくつかの診療ガイドラインにて本疾患が含まれ, 医学的管理に関する推奨が示されている。しかし, 本疾患の患者および血縁者に対する医学的管理につい

ては, 疾患の特性に属するものと, がんゲノム医療の結果として必要性が求められるものがあり, 海外の診療ガイドラインをそのまま国内の診療に適用させることはコストや臨床適応性の観点からも困難であると考えられる。

国内では, 平成 27 年度から厚生労働省科学研究費難治性疾患等政策研究事業として腺腫性ポリポシス, Peutz-Jeghers 症候群, Cowden 症候群, 若年性ポリポシス, Gardner 症候群の診断基準と重症度分類が国内外の論文のレビューに基づき作成された。今回, 研究班から示された診断基準を評価し最新化すると同時に, 臨床的に重要と考えられる疾患の自然史の把握, 消化管内外の病変のサーベイランスと治療, 遺伝学的検査に関する臨床課題について標準的な診療のあり方を示すために, 「小児・成人のための Peutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン (2020 年版)」(以下, 本診療ガイドライン) を策定するにいたった。

### 2. 目的, 利用者, 対象者

#### 1) 目的

本診療ガイドラインは, Peutz-Jeghers 症候群 (疑いを含む) の診療に当たる臨床医など医療者に実践的な診療指針を提供することを目的として作成された。

#### 2) 利用者

内科, 外科, 小児科, 小児外科, 病理, 遺伝医学, 婦人科, 皮膚科, 形成外科などすべての医師, 看護師, 遺伝カウンセラー等の医療従事者の利用を前提としている。さらに患者, 家族をはじめとした一般市民が Peutz-Jeghers 症候群の理解を深め, 医療従事者と医療を受ける立場の相互理解のもとに, 望ましい医療を選択されるために利用されることを想定し, 解説を付した。

#### 3) 対象者

小児から成人までの Peutz-Jeghers 症候群 (疑いを含む) を対象とする。

### 3. 使用する場合の注意事項

本診療ガイドラインは, それぞれのエビデンスの研究デザインを示し, 重要と考えられるエビデンスについてはエビデンス総体を作成, 国内の医療状況を加味して推奨の強さを決定した。診療ガイドラインはあくまでも指針であり, 実際の診療行為を強制するものではなく, 施設の状態や患者の個別性を加味し, 最終的な診療のあり方は主治医と患者および家族の同意のもとで決定されるべきである。

診療ガイドラインの記述内容に関しては, 日本遺伝性腫瘍学会と作成組織が責任を負うものとする。しかし, 診療結果に対する責任は直接の診療担当者に帰属すべきものであり, 学会あるいは診療ガイドラインの統括, 作成および評価委員は責任を負わない。

本診療ガイドラインは, 患者にとって有効かつ安全な診療を示すことを目的としており, 医療訴訟等の資料として用いられるものではない。

### 4. 作成組織

#### 1) 統括委員

委員長	中山佳子	信州大学医学部 小児医学教室
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 市立豊中病院 がん診療部  
 委員 秋山卓士 中電病院 小児外科  
 委員 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 (事務局)

2) 作成委員

委員長 山本博徳 自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門  
 委員 阿部 孝 阪和住吉総合病院 消化器センター  
 委員 石黒信吾 PCL 病理細胞診センター  
 委員 内田恵一 三重大学医学部附属病院 小児外科  
 委員 川崎優子 兵庫県立大学 看護学部  
 委員 熊谷秀規 自治医科大学 小児科学  
 委員 斉田芳久 東邦大学医療センター大橋病院 外科  
 委員 佐野 寧 佐野病院  
 委員 竹内洋司 大阪国際がんセンター 消化管内科  
 委員 田近正洋 愛知県がんセンター 内視鏡部  
 委員 中島 健 がん研有明病院 臨床遺伝医療部  
 委員 中山佳子 信州大学医学部 小児医学教室  
 委員 阪埜浩司 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室  
 委員 船坂陽子 日本医科大学 皮膚科学  
 委員 堀伸一郎 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター がんゲノム医療センター部  
 委員 山口達郎 がん・感染症センター 都立駒込病院 外科・遺伝子診療科  
 委員 吉田輝彦 国立がん研究センター中央病院 遺伝子診療部門

3) システマティックレビュー委員

委員長 坂本博次 自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門  
 委員 秋山泰樹 産業医科大学 第1外科  
 委員 井上幹大 三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科学  
 委員 居軒和也 昭和大学医学部 内科学講座 消化器内科学部門  
 委員 井ノ口卓彦 がん・感染症センター都立駒込病院 遺伝子診療科  
 委員 大西祥代 愛知県がんセンター 内視鏡部  
 委員 岡崎 静 日本医科大学 皮膚科  
 委員 河野光泰 大阪国際がんセンター 消化管内科  
 委員 佐渡智光 信州大学医学部 小児医学教室  
 委員 高木潤子 愛知医科大学医学部 内科学講座内分泌・代謝内科  
 委員 高木祐吾 熊本赤十字病院 小児科  
 委員 竹内一朗 国立成育医療研究センター 消化器科/小児IBDセンター

委員 立花奈緒 東京都立小児総合医療センター 消化器科  
 委員 田中久美子 徳島大学病院 消化器内科  
 委員 所晋之助 自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門  
 委員 枋尾智正 佐野病院 消化器センター・内科  
 委員 富永健司 東邦大学医療センター大橋病院 消化器内科  
 委員 鳥山和浩 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学  
 委員 中尾春壽 愛知医科大学 内科学講座 肝胆臓内科  
 委員 西川雄祐 東邦大学大森病院 消化器内科  
 委員 原 朋子 埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科  
 委員 福田弘武 大阪国際がんセンター 消化管内科  
 委員 星 雄介 宮城県立こども病院 消化器科  
 委員 松本美野里 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科  
 委員 安江千尋 がん研有明病院 下部消化管内科  
 委員 山口華央 日本医科大学 皮膚科  
 委員 横山孝二 自治医科大学 小児科学  
 委員 脇口優希 兵庫県立大学 看護学部  
 委員 脇田重徳 石川県立中央病院 消化器内科

4) 評価委員

委員長 石川秀樹 京都府立医科大学分子標的予防医学・医療法人いちょう会石川消化器内科  
 委員 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  
 委員 岡崎康司 順天堂大学大学院医学研究科 難治性疾患診断・治療学  
 委員 斎藤 豊 国立がん研究センター中央病院 内視鏡センター・内視鏡科  
 委員 松浦成昭 大阪国際がんセンター  
 委員 武藤倫弘 京都府立医科大学 分子標的予防医学

5. 作成法

平成29年度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)が主体となり、「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」の作成のためのワーキンググループを立ち上げ、作成作業に着手した。ワーキンググループ立ち上げにあたり、小児領域の委員の推薦を日本小児栄養消化器肝臓学会と日本小児外科学会に依頼した。研究班が終了した後の平成31年度4月からは、日本家族性腫瘍学会(現：日本遺伝性腫瘍学会)、日本消化器病学会関連研究会消化管ポリポーシス研究会、日本小児栄養消化器肝臓学会などが協力し診療ガイドライン作成作業を継続した。作成委員の構成として、内科、外科、小児科、小児外科、皮膚

科、婦人科、病理、遺伝子診断、遺伝カウンセリング、看護の専門家が加わった。一方、Peutz-Jeghers症候群の臨床型は多様であり、患者もしくは患者保護者の代表者の参加は見合わせており、次回改定に向けた課題である。

診療ガイドライン作成に際し、evidence-based medicine (EBM)の概念を重要視し、Minds診療ガイドライン作成の手引き<sup>1)</sup>とGrading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)システム<sup>2)</sup>を用いた。また、Peutz-Jeghers症候群が希少疾患であることを加味し、「希少疾患など、エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」(2016年)に関するMindsからの提言を参考として、症例報告や症例集積といった一般的にはエビデンスレベルが低いとされる論文の定性的なシステマティックレビューを重視した。

### 1) 重要臨床課題の抽出

実臨床で重要と考えられる課題を抽出した。

### 2) 全体の構成

診療ガイドラインの構成は、総論で診療ガイドライン作成の背景と方法などを述べ、各論で基本的事項の解説、診断のためのフローチャート、クリニカルクエスチョンによる標準的な診療を提示した。基本的事項では疾患概要、診断および治療を解説した。重要臨床課題に関してクリニカルクエスチョンを設定し、推奨を示した。Peutz-Jeghers症候群の理解を深めるため、あるいは実際の診療で注意を要するポイントについては、サイドメモとして解説を加えた。

### 3) クリニカルクエスチョン (Clinical question : CQ)

抽出した重要臨床課題を基に、PICO形式を用いて、患者 (Patients) に対して、ある介入 (Intervention) を行うと、行わない場合 (Control) 又は他の介入 (Comparison) に比べて、どれほど結果 (Outcome) が改善するか、PICOの検索語を用いて網羅的な文献検索を行った。質の高い介入研究が少ないことが想定されたため、実臨床での使いやすさを考慮して、最終的なCQをPICOに固執せずに設定した。

### 4) システマティックレビュー (Systematic review : SR)

上記のP (Patients), I (Intervention), C (Control) 又は (Comparison), O (Outcome) を検索キーワードとして、偏りなくエビデンスを抽出した。収集された文献は、システマティックレビュー委員が2名のペアとなり、それぞれが一次スクリーニング、二次スクリーニングを行い、両者のダブルチェックを経て構造化抄録を作成した。Peutz-Jeghers症候群は希少疾患であり、背景が均一な介入研究はほとんどなく、量的な統合は行わず、質的な統合と記述的なまとめを作成した。また、症例報告や症例集積についてもシステマティックレビューの対象とした。

### 5) 推奨作成

推奨作成は、エビデンス、益と害 (有益性と安全性)、患者の価値観、コストおよび臨床適応性の4項目で判定した。推奨の作成にあたっては、国内において実施可能な標準的な医療を考慮した。

### 6) 外部評価

診療ガイドライン案を作成後、評価委員によって診療ガ

イドラインの内容を評価し、評価委員の意見を参考にさらに修正を加えた。

### 7) パブリックコメント

日本遺伝性腫瘍学会のホームページに診療ガイドライン案を掲載し、日本遺伝性腫瘍学会会員ならびに関連学会 (日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会、日本消化管学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児外科学会) の会員からパブリックコメントを募集した。それらに基づきさらに修正を加え、公開の運びとなった。

## 6. 文献検索方法、総体としてのエビデンスのレベル、推奨の強さ

### 1) 文献検索方法、採用基準、除外基準

PubMed (1998年1月~2018年12月) および医学中央雑誌インターネット版 (~2018年12月) を対象に、CQ毎に検索し、得られた文献の表題および抄録を読み、研究デザインと内容を批判的に評価し、全文を吟味する必要があると判断された論文を抽出した。さらに対象となった論文の引用文献、専門家の指摘によって得られた論文も検討対象に加えた。原則として英語、日本語の論文を対象とした。今回、実験や動物を対象とした論文は除外した。CQによっては適宜最新の文献を検索し追加した。

### 2) 総体としてのエビデンスのレベル

Peutz-Jeghers症候群の診断と治療に関わる重大なアウトカムを抽出し、GRADEシステムのシステマティックレビュー (Table 1) の手法を用いて、総体としてのエビデンスを決定し、各CQの総合エビデンスのレベルとしてA~Dで記載した。引用文献については、その文献の研究デザインを引用の末尾に表記した (Table 2)。

### 3) 推奨の強さの決定

各CQの担当者は、上記の作業によって得られたエビデンス総体の結果を基に、推奨を作成し、推奨の強さの決定に影響する要因を①エビデンスの強さ、②益と害のバランスの確実さ、③患者の価値観や好み、負担の確実さ、④利益がコストや資源に十分に見合ったものか、についてそれぞれ評価した。推奨の作成にあたっては、エビデンスの質が低い場合であっても、望ましい効果が望ましくない効果に比較して明らかに優位であると考えられる介入については「強い推奨」を選択することを可とした。

コンセンサスの形成は、GRADE grid法<sup>3)</sup>に準じて投票を行い、70%以上の賛成を持って決定とした。1回目で結論が集約できない時には、各結果を公表した上で、最大3回まで投票を繰り返し、推奨の強さを記載することとし (Table 3)、投票を3回繰り返しても70%以上の同意が得られない場合は、「推奨の強さなし」と記載することとした。

### 7. 改定

今後の医学の進歩や新たなエビデンスの蓄積によって、Peutz-Jeghers症候群の診療内容が変化し得ることを加味し、定期的な再検討を要する。公開後の診療ガイドライン内容の評価、医療環境の変化、新しいエビデンスの集積を検討し、原則として5年後を目安に改定を行う。

### 8. 資金

この診療ガイドライン作成に要した資金は、主に厚生労

Table 1. エビデンスレベルの分類法

評価開始時点のエビデンスの質	<ul style="list-style-type: none"> <li>・システマティックレビュー, メタ解析, ランダム化比較試験=「高」</li> <li>・横断研究, コホート研究, 症例対照研究=「低」</li> <li>・症例集積, 症例報告=「非常に低い」</li> </ul>
グレードを下げるとき*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・研究の質に非常に深刻な限界がある</li> <li>・結果に重要な非一貫性がある</li> <li>・エビデンスの直接性が, 多少, もしくはかなり不確実である</li> <li>・データが不精確もしくはばらつきがある</li> <li>・出版バイアスの可能性が高い</li> </ul>
グレードを上げるとき*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・効果の程度が大きい</li> <li>・用量-反応勾配がある</li> <li>・可能性のある交絡因子が, 真の効果をより弱めている</li> </ul>
アウトカムについての研究全般に関するエビデンスの質の定義	
A:「高」	予想される効果が高く信頼できる
B:「中」	予想される効果は信頼できる 真の効果は, 効果の推定値におおよそ近いが, それ が実質的に異なる可能性もある
C:「低」	予想される効果は限定的である 真の効果は, 効果の推定値と, 実質的に異なるか もしれない
D:「非常に低」	予想される効果はほとんど信頼できない 真の効果は, 効果の推定値と実質的に おおよそ異なりそうである

\*グレードを下げる場合は-1~-2, グレードを上げる場合は+1~+2とし, 効果の程度が大きく, 本疾患が希少疾患であること, あるいは倫理的にランダム化比較試験が困難と考えられる場合に, 効果の程度が大きければ2段階グレードを上げることを可とした.

Table 2. 研究デザイン分類

CPG (Clinical practice guideline)	診療ガイドライン
SR (Systematic review)	システマティックレビュー
MA (Meta-analysis)	メタ解析
RCT (Randomized controlled trial)	ランダム化比較試験
CCT (Controlled clinical trial)	非ランダム化比較試験
CO (Cohort study)	コホート研究
CC (Case control study)	症例対照研究
CS (Cross-sectional study)	横断研究
CA (Case series)	症例集積
CR (Case report)	症例報告
RV (Review)	総説
OT (Others)	その他

Table 3. 推奨の強さ

1 強い推奨	“実施する”ことを推奨する
	“実施しない”ことを推奨する
2 弱い推奨	“実施する”ことを提案する
	“実施しない”ことを提案する

Table 4. 作成組織編成前の各委員のCOI開示

申告者	① 顧問	④ 講演料	⑥ 研究費	⑦ 寄附金	⑧ 寄附講座
統括委員			ヤクルト本社	大鵬薬品工業	
統括委員				大鵬薬品工業	
作成委員	有限会社 エスアール ルジェイ	武田薬品工業 富士フィルムメ ディカル 富士フィルム エーザイ 第一三共			富士フィルム メディカル 富士フィルム
作成委員		あすか製薬	サノフィ 大鵬薬品工業 キッセイ薬品工業 富士製薬 アステラス製薬		
作成委員		大鵬薬品工業			

②株保有・利益, ③特許使用料, ⑤原稿料, ⑨その他に関する申告はなかった。

働省科学研究費難治性疾患等政策研究事業によるものであり, 日本小児栄養消化器肝臓学会からも助成を受けた。それ以外の企業などからの資金提供はない。

### 9. 普及推進の工夫

本診療ガイドラインは日本遺伝性腫瘍学会機関誌に公開し, その後日本遺伝性腫瘍学会ホームページ及び作成に協力した学会などのホームページにて公開またはリンクを張り, 無料で広く公開の予定である。

### 10. 利益相反

統括委員, 作成委員, システムティックレビュー委員および評価委員は, 本診療ガイドライン作成開始時に過去3年間の本診療ガイドライン作成に関連する利益相反 (Conflict of interest : COI) を統括委員会に提出した (Table 4)。経済的 COI として, 個人的 COI および組織的 COI を日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドダンス」の開示基準と金額区分に準じて申告した<sup>4)</sup>。経済的 COI については, 統括委員にて審議され, 作成組織への

参加が適切と判断された。さらに推奨決定の投票前に CQ 毎に経済的利益相反と学術的利益相反ありの場合は, 投票を棄権とし, 意見の偏りを防ぐ工夫を行った。

### 文 献

- 1) 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 他 (編) : Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017. 東京 : 公益財団法人日本医療機能評価機構, 2017.
- 2) 相原守夫 : 診療ガイドラインのためのGRADE システム-第2版-. 弘前 : 凸版メディア, 2015.
- 3) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al.: Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. Bmj 2008 ; 337 : a744.
- 4) 日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドダンス」  
([http://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf))

## 第II章 各論

### 1. 基本的事項

#### 1) 疾患概要

- ・ Peutz-Jeghers 症候群 (Peutz-Jeghers syndrome : PJS)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ジスと口唇,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>.
- ・ *STK11*の生殖細胞系列の病的バリエント(サイドメモ1)を現在知られている唯一の原因とする常染色体優性遺伝性疾患である.
- ・ 発症者の約17~50%は家族歴を認めない孤発例である<sup>2)</sup>.
- ・ 本症候群でみ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,膵,子宮,卵巣,肺,精巣など,種々の腫瘍(悪性を含む)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<sup>3)</sup>.

#### サイドメモ1

##### ■バリエント

「バリエント (variant)」とは, 遺伝情報の多様性を反映して出現する個々の「多様性」を指し, 以前は「変異体」と呼ばれていた. ここでは主にDNAの塩基配列において, Genome Reference Consortium (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/grc>) が公開する標準的なヒトゲノム塩基配列(いわゆるリファレンス配列, 必ずしも「正常」なヒトゲノム配列ではない)と異なる塩基配列を意味する. 従来用いられてきた, 「変異 (mutation)」に関し, 近年では生物学的意義の有無が議論され, 用語の用い方に混乱がある. そのため, 「変異 (mutation)」という言葉はなるべく用いず「バリエント」を用い, 生物学的あるいは臨床的意義の評価を付加する場合は, pathogenic (病的) や benign (病的でない), uncertain significance (意義不明) などの修飾語をつけて表現する.

##### ■生殖細胞系列バリエントと体細胞バリエント

精子あるいは卵子を經由して受け継がれるDNAの塩基配列変化を生殖細胞系列バリエントという. 受精卵の時点でその変化は存在するため, 全身のすべての細胞に同じ変化が存在する. 個体発生後, 身体を構成する生殖細胞以外の細胞(体細胞)に後天的に生じた塩基配列の変化を体細胞バリエントという.

#### [臨床像]

- ・ 色素斑は出生時には目立たないが, 5歳以前に発生し思春期まで増加する<sup>2)</sup>. 成人すると目立たなくなることが多いが, 頬粘膜には残っていることが多い.
- ・ Peutz-Jeghersポリープによって, 黒色便, 貧血, 腹痛, 嘔吐などの症状が引き起こされる. 増大したポリープにより腸重積をきたし, 外科的治療を余儀なくされることも多い<sup>4)</sup>.

#### [頻度]

- ・ およそ出生5~20万に1人の割合とされており<sup>5)</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* (serine/threonine kinase 11) 遺伝子<sup>6)</sup>
- ・ PJS患者の94%で塩基配列解析もしくは遺伝子領域内のコピー数解析により*STK11* 遺伝子病的バリエントが検出されると報告されている<sup>7,8)</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>9)</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>9,10)</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 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )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, これらの因子が人における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>11)</sup>.

### 2) 診断

#### (1) 診断基準 (診断のためのフローチャート参照)

臨床診断基準が難病班から提唱されており, わが国の小児慢性特定疾病の診断基準として用いられている([https://www.shouman.jp/disease/instructions/12\\_02\\_011/](https://www.shouman.jp/disease/instructions/12_02_011/)). 本診療ガイドラインでは遺伝学的検査に基づく診断の位置付けを明確化するため, この診断基準に修正を加えた.

#### 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. 内視鏡所見: 上部消化管内視鏡検査, 全大腸内視鏡検査, 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的過形成, 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, 若年性ポリポージス症候群, Cowden症候群/P $TEN$ 過誤腫症候群, 結節性硬化症, 炎症性ポリポージス, Serrated polyposis症候群, Cronkhite-Canada症候群, 遺伝性混合性ポリポージス症候群, Laugier-Hunziker-Baran症候群

## D. 遺伝学的検査

1. *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエント

<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
5. Dを満たすもの

※診断基準の一部を満たすが上記の症状と検査所見による診断のカテゴリー(1~4)を満たさない患者に対しては, 遺伝学的検査にて診断するために*STK11*の生殖細胞系列バリエント検索を行うことを考慮する。遺伝学的検査は, 本診療ガイドライン作成時には保険適用はなく, 実施できる施設も限られている。*STK11*の生殖細胞系列の病的バリエント

の同定ができればPJSと診断できる。

## (2) 臨床症状の特徴

## a) 過誤腫性ポリポシス (Fig. 1)

Peutz-Jeghersポリープは病理学的に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の所見を有し (Fig. 2), 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。内視鏡所見は有茎~亜有茎性でやや発赤調である。粘膜筋板の樹枝状増生を反映して, 1本の茎から枝分かれする形態や分葉状・多結節状の形態を呈するものもある。表面構造は管状~樹枝状構造が混在する。小腸ポリープでは細胞異型を伴わずに筋層へ浸潤する「偽浸潤」を呈することがあり, 悪性腫瘍と誤認されることがあるので注意する必要がある<sup>12)</sup>。ポリープが増大することにより, 慢性出血をきたし消化管出血・貧血を認める。さらに消化管の通過障害をきたし, 腹痛, 嘔吐などの症状を引き起こす。15mm以上に増大したポリープは腸重積をきたすことがあり, 内視鏡的治療や外科的治療が行われる<sup>4)</sup>。非手術率は18~20歳時

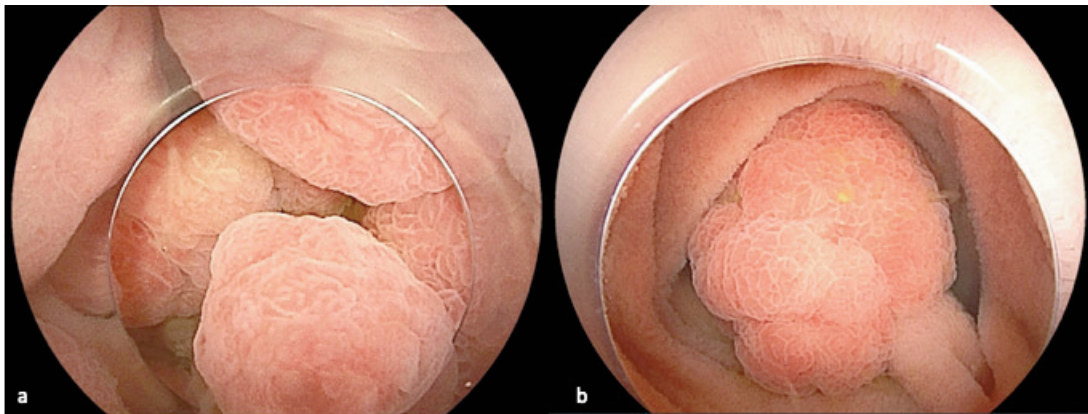


Fig. 1. Peutz-Jeghersポリープの内視鏡像

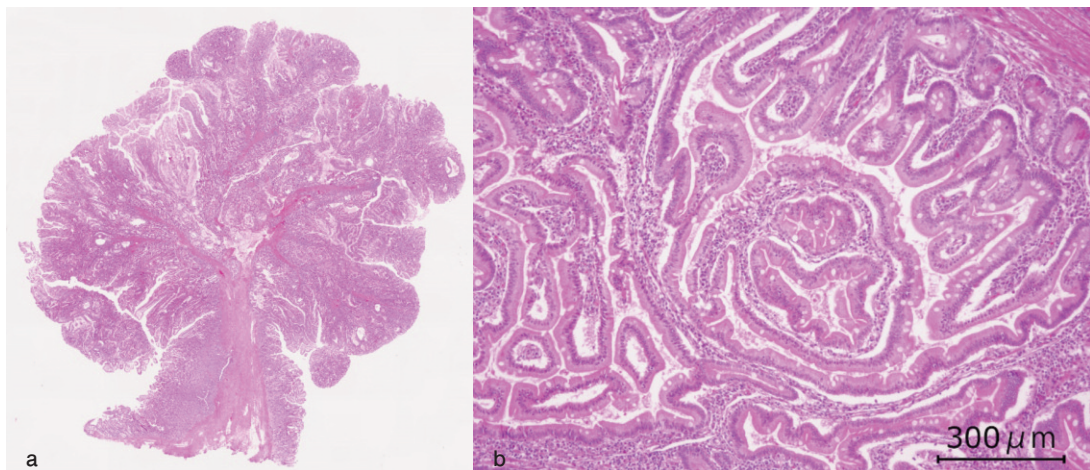


Fig. 2. Peutz-Jeghersポリープの病理像 (HE染色 a:ルーペ像, b:弱拡大)



30%程度であり小児期でPJSと診断された時点で外科的治療が行われている例が多い<sup>13,14)</sup>。

**b) 色素斑 (Fig. 3) (CQ4参照)**

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>15)</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<sup>16)</sup>。

**c) 悪性腫瘍 (CQ3参照)**

PJSでは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行うことが推奨されている<sup>3)</sup>。

**3) 治療 (CQ2参照)**

Peutz-Jeghersポリープの増大に伴う症状を来さないようにするため、内視鏡的切除が行われる。内視鏡的治療が困難なポリープに対しては外科的な切除が必要になる。バルーン内視鏡を用いて小腸のPeutz-Jeghersポリープを切除することにより、その後の外科的治療が回避できる可能性があることが報告されている<sup>17,18)</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>19)</sup>。

**4) 発端者の血縁者のリスク評価**

発端者の生殖細胞系列の病的バリエントが明らかになっている場合は、近親者が同じバリエントを有しているかを調べる遺伝学的検査を提供することは適切なことである

が、十分な遺伝カウンセリングとプライバシー保護に関する配慮が重要である。罹患率および死亡率は、病的バリエントを有すると同定された個人において早期診断と治療、サーベイランスによって減少させることができる<sup>2)</sup>。生殖細胞系列の病的バリエントの検索が行われていない場合や特定できていない場合は、早期診断・治療で恩恵を受ける近親者を特定するためにPJSの診断基準を満たすかどうか、特徴的な色素斑、Peutz-Jeghersポリープの有無を評価する<sup>2)</sup>。

・発端者の両親

PJSの診断基準を満たすか確認することが必要である。発端者の生殖細胞系列の病的バリエントが同定されている場合には、同じバリエントを有するか確認することも有用である<sup>2)</sup>。

・発端者の同胞

発端者の同胞が発端者と同じ病的バリエントを持つ可能性は男女問わず基本的に50%である。発端者の親がPeutz-Jeghers症候群でない場合には*de novo*で発端者のみに病的バリエントが生じている可能性が高くなり、同胞も同じ病的バリエントを持つ可能性は低くなる。しかし性腺モザイク(生殖細胞系列に起こった体細胞変異)である可能性もあるため<sup>20)</sup>、親の症状の有無に関わらず同胞がPeutz-Jeghers症候群の診断基準を満たすか確認する。

・発端者の子

発端者の子が発端者と同じ病的バリエントを持つ可能性は男女問わず50%になる。上述のように発症者であれば小児期に腸重積を発症し外科的治療が必要になる危険性があるため、発端者が有する*STK11*遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエントを有している場合には8歳頃までに一度は内視鏡によるサーベイランスを行うことが強く推奨される<sup>2)</sup>。

*STK11*の病的バリエントの確認を行っていない場合にも特徴的な色素斑を有する場合には8歳頃までに一度は内視鏡による評価を行うことを奨める<sup>2)</sup>。

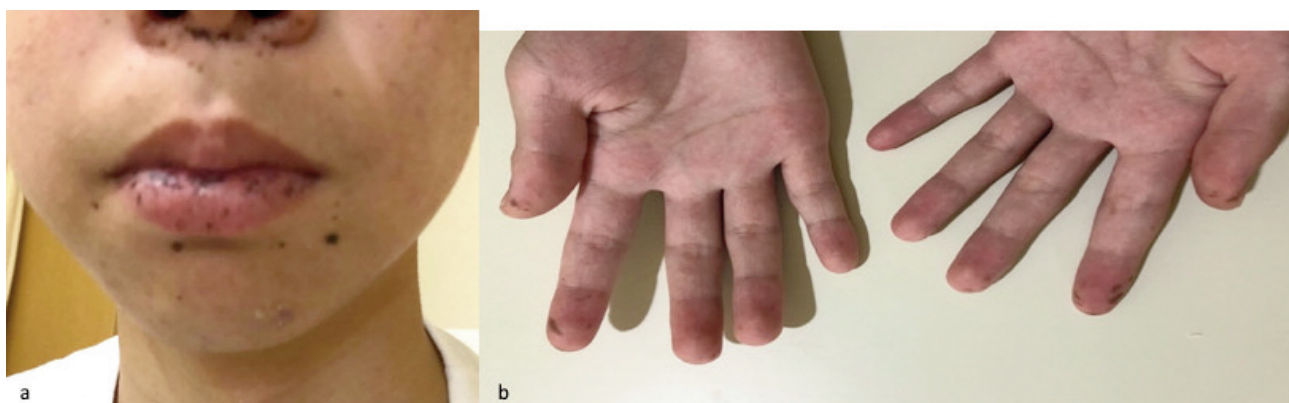


Fig. 3. Peutz-Jeghers症候群における色素斑 (a:口唇, b:指尖・指腹)

## サイドメモ2

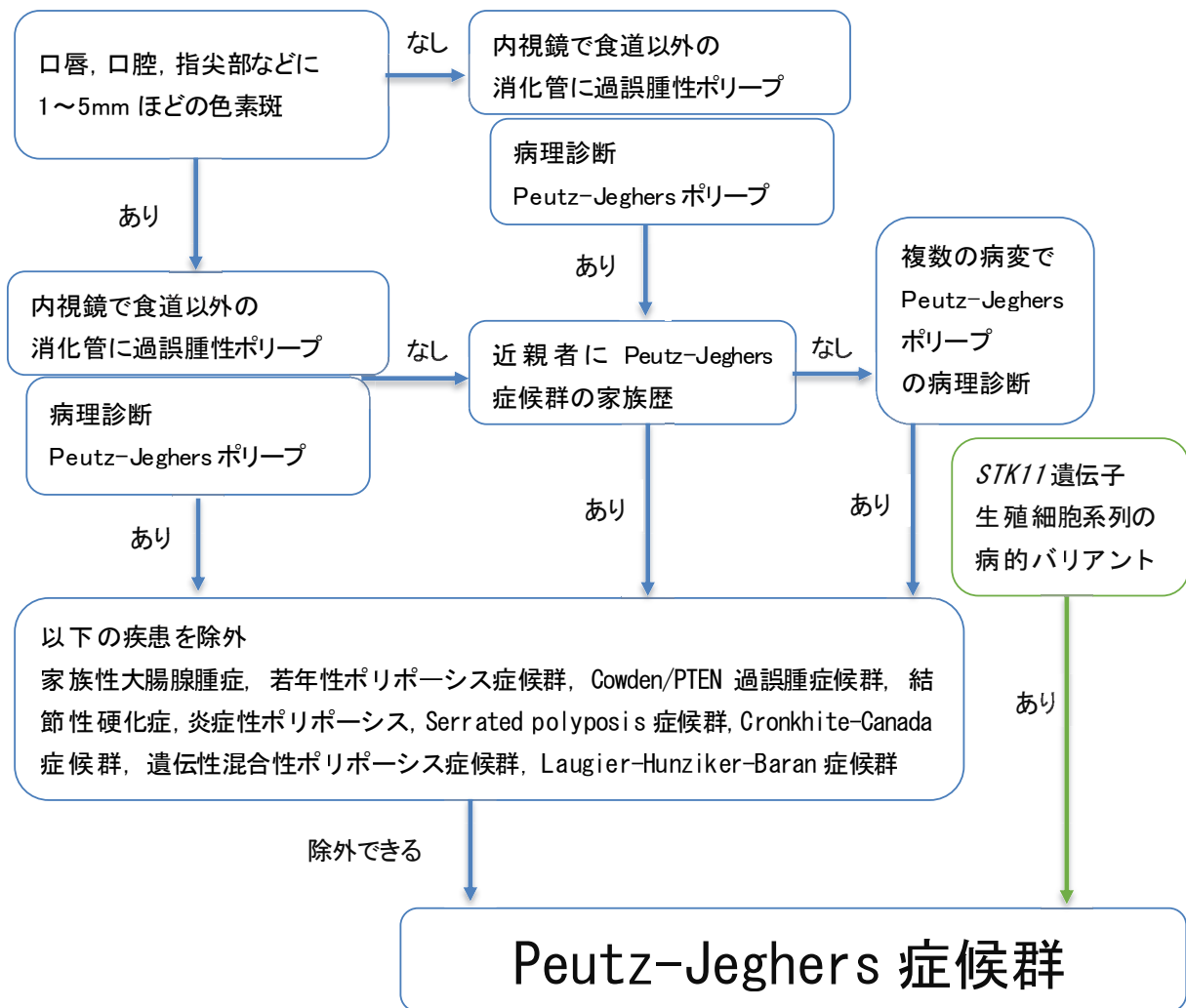
### ■医療費助成制度

Peutz-Jeghers 症候群は小児慢性特定疾病事業の対象疾患になっている。18歳の誕生日までに申請すると、20歳の誕生日の前日まで医療費助成が受けられる。申請のための意見書の交付にあたっては、事前に小児慢性特定疾病指定医療機関ならびに指定医の認定を要する。

## 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 : 1031-1036.
- 2) McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ: Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (eds.): *GeneReviews*(R). Seattle:University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., 1993.
- 3) 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.
- 4) van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, et al.: High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome:time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 940-945.
- 5) Giardiello FM, Trimbath JD: Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 408-415.
- 6) Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al.: A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998 ; 391 : 184-187.
- 7) 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 : 606-611.
- 8) Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al.: High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005 ; 26 : 513-519.
- 9) 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.
- 10) Hardie DG: The AMP-activated protein kinase pathway--new players upstream and downstream. *J Cell Sci* 2004 ; 117 : 5479-5487.
- 11) 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 : 11137-11142.
- 12) Shepherd NA, Bussey HJ, Jass JR: Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps. A diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 1987 ; 11 : 743-749.
- 13) Hinds R, Philp C, Hyer W, et al.: Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome:implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39 : 219-220.
- 14) 坂本博次, 矢野智則, 砂田圭二郎: 過誤腫性ポリポース. *日本消化器病学会雑誌* 2017 ; 114 : 422-430.
- 15) Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al.: Peutz-Jeghers syndrome:a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-986.
- 16) Li Y, Tong X, Yang J, et al.: Q-switched alexandrite laser treatment of facial and labial lentigines associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012 ; 28 : 196-199.
- 17) 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 : 1209-1216.
- 18) 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.
- 19) 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 : 658-659.
- 20) Hernan I, Roig I, Martin B, et al.: De novo germline mutation in the serine-threonine kinase *STK11/LKB1* gene associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Genet* 2004 ; 66 : 58-62.

2. 診断のためのフローチャート



3. クリニカルクエスションと推奨

**CQ1** Peutz-Jeghers 症候群の診断基準を満たしている患者に対し、本人の遺伝学的検査を行うことが推奨されるか？

**1** Peutz-Jeghers 症候群の診断基準を満たす患者に対して、本人の診断や医学的管理を目的には遺伝学的検査を行わないことを強く推奨する  
エビデンスレベル B  
推奨度 1 強い

**2** Peutz-Jeghers 症候群の診断基準の一部を満たす患者に対しては、本人の診断目的に遺伝学的検査を行うことを弱く推奨する。  
エビデンスレベル B  
推奨度 2 弱い

解説

Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) の診断基準を満たした患者では、80~94%で *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションが同定され<sup>1-3)</sup>、そのおよそ 1/3 は大きな欠失を伴う<sup>1,3)</sup>。そのためダイレクトシーケンシングだけではなく、multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法など大規模な欠失や重複を検出できる手法を組み合わせる必要がある<sup>3)</sup>。孤発例の場合、病的バリエーションの検出率は 25~57%であり<sup>4,5)</sup>、体細胞モザイクである可能性がある<sup>6)</sup>。

Genotype-phenotype relationship に関して再現性のある報告はなく、診療ガイドライン等<sup>4,7-9)</sup> では genotype-phenotype relationship は明確でないとされている。日本人の PJS 患者における genotype-phenotype relationship に関する報告は皆無であり、全国的なレジストリシステムが構築され、日本人の PJS 患者における genotype-phenotype relationship の検討が望まれる。*STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションが同定されない群で胆管癌のリスクが高いことが報告<sup>10)</sup> されているが、再現性は報

告されておらず, 病的バリエーションを有する患者と病的バリエーションが検出されていない患者との間にも明確な臨床像の差異はないとされている<sup>8)</sup>.

非典型的なPJS例でも *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションが同定されることがある<sup>11-13)</sup> 一方で, 単発のPeutz-Jeghersポリープを有する患者に対する遺伝学的検査は, 結果が陰性でもPJSが完全に否定できる訳ではない<sup>14)</sup>.

以上より, *STK11* の病的バリエーションの同定は, 臨床的に診断がついているPJS患者本人の医学的管理に有用であるという根拠がないため遺伝学的検査を推奨しない. 症状と消化管の検査所見のみでは診断基準を満たさない患者に対して *STK11* の遺伝学的検査を行うことは, 検査結果によって適切な医学的管理を行えるという点で, 患者に利益があるため, 遺伝学的検査を推奨する.

### サイドメモ3

#### ■発端者の遺伝学的検査が血縁者診断に及ぼす意義

上述のように, すでに発症しており, PJSの臨床的診断基準を満たす患者に対しては, その本人の診断目的では遺伝学的検査は不要であるが, 子などの血縁者の発症前診断を行う場合は, PJSを発症している本人(発端者)の遺伝学的検査が必要となる. これはPJSの遺伝学的検査の感度が100%ではないためであり, 発端者に *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを確認できた場合, 血縁者診断を実施することができる. また海外では, リスクが高い妊娠の出生前診断および着床前診断に用いられることもある<sup>9)</sup>. わが国では保険診療で *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションの検索が認められていないため広く行われてはいないが, 一部の施設では遺伝学的検査が可能である.

血縁者診断を行う場合, PJSでは8歳頃までに内視鏡による評価を行うことが推奨されているため, それ以前に遺伝学的検査を受けることが推奨されている<sup>15)</sup>.

#### ■小児に遺伝学的検査をする際の遺伝カウンセリングとアセントについて

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年2月 <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html>) には, 「成年以降に発症する疾患の発症前診断については, 原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで, 両親等の代諾で検査を実施すべきではない」としているが, PJSでは小児期に腫瘍が発生し得るので, 小児の遺伝学的検査が必要になることがある. 同ガイドラインにはまた, 「未成年者など同意能力がないものを対象とする遺伝学的検査」について, 「本人に代わって検査の実施を承諾することのできる立場にある者の代諾を得る必要があるが, その際は, 当該被検者の最善の利益を十分に考慮すべきである. また, 被検者の理解度に応じた説明を行い, 本人の了解(インフォームド・アセント)を得ることが望ましい」としている. 一般に, およそ16歳以上であれば成人用の説明同意文書を理解可能だと考えられるが, 本人の理解力に応じて十分に説明し, 適宜, アセント用の補助資料の活用を検討する. 代諾者の同意のもとに検査を実施した場合, その後の本人の成長に応じて, 「知る権利」「知らないでいる権利」を尊重しつつ, 疾患や遺伝学的検査に関して段階的に説明し, 理解を支援していくこ

とが求められる. その際, 両親ともよく連携し, 兄弟など, 家族間の関係性等についても配慮していくことが必要である.

### 文献

- 1) Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al.: High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005 ; 26 : 513-519. (CS)
- 2) de Leng WW, Jansen M, Carvalho R, et al.: Genetic defects underlying Peutz-Jeghers syndrome (PJS) and exclusion of the polarity-associated MARK/Par1 gene family as potential PJS candidates. *Clin Genet* 2007 ; 72 : 568-573. (CS)
- 3) Volikos E, Robinson J, Aittomaki K, et al.: *LKB1* exonic and whole gene deletions are a common cause of Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2006 ; 43 : e18. (CO)
- 4) 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. (CPG)
- 5) Fostira F, Mollaki V, Lypas G, et al.: Genetic analysis and clinical description of Greek patients with Peutz-Jeghers syndrome: Creation of a National Registry. *Cancer Genet* 2018 ; 220 : 19-23. (CO)
- 6) Hernan I, Roig I, Martin B, et al.: De novo germline mutation in the *serine-threonine kinase STK11/LKB1* gene associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Genet* 2004 ; 66 : 58-62. (CR)
- 7) van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al.: High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 1258-1264 ; author reply 1265. (CPG)
- 8) Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al.: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-986. (CPG)
- 9) McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ: Peutz-Jeghers Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (eds.): *GeneReviews*(R). Seattle: University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. , 1993.(RV)
- 10) Olschwang S, Boisson C, Thomas G: Peutz-Jeghers families unlinked to *STK11/LKB1* gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. *J Med Genet* 2001 ; 38 : 356-360. (CS)
- 11) Vasovcak P, Puchmajerova A, Roubalik J, et al.: Mutations in *STK11* gene in Czech Peutz-Jeghers patients. *BMC Med Genet* 2009 ; 10:69. (CA).

- 12) Su GH, Hruban RH, Bansal RK, et al.: Germline and somatic mutations of the *STK11/LKB1* Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 1835-1840. (OT)
- 13) Massa G, Roggen N, Renard M, et al.: Germline mutation in the *STK11* gene in a girl with an ovarian Sertoli cell tumour. *Eur J Pediatr* 2007 ; 166 : 1083-1085. (CR)
- 14) 古賀義法, 中村睦, 竜田恭介, 他 : Peutz-Jeghers 型ポリープによる腸重積症の1例. *日本小児外科学会雑誌* 2018 ; 54 : 85-89. (CR)
- 15) Achatz MI, Porter CC, Brugieres L, et al.: Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 : e107-e114. (RV)

一般市民向け解説

ポイツ・ジェガース (Peutz-Jeghers) 症候群と診断された患者さんの80%以上に原因遺伝子である *STK11* 遺伝子の病的バリエーション(病気が発症する原因となる遺伝子の配列異常)が認められます。しかし、どこに病的バリエーションがあるかによって、ポリープやがんがよりできやすくなるというようなことはわかっておらず、それを調べることで患者さん本人に対する利益は大きくはありません。このため診断のために遺伝学的検査を行うことはお勧めしておりません。

しかし患者さんの病的バリエーションが分かっている場合は血縁者がポイツ・ジェガース症候群であるかどうかを遺伝学的検査で調べることがより簡単にできますので、その意味では遺伝学的検査を行う意味はあります。

ポイツ・ジェガース症候群の診断基準を一部満たす患者さんに対して遺伝学的検査を行い *STK11* 遺伝子の病的バリエーションが見つければポイツ・ジェガース症候群と診断することができますので検査をすることを検討してよいと考えます。

しかし現在のところポイツ・ジェガース症候群に対する遺伝学的検査は保険適用となっておらず、自費診療になります。ポイツ・ジェガース症候群に対する遺伝学的検査は一部の施設のみで行うことができます。

CQ2

Peutz-Jeghers 症候群において消化管病変のサーベイランスと治療は推奨されるか？

1

胃、小腸、大腸のサーベイランスを行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル B

推奨度 1 強い

2

初回サーベイランスは症状がなくても8歳頃を目安に行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2 弱い

3

小腸ポリープは15mm(可能であれば10mm)を超えるポリープは切除することを強く推奨する。

エビデンスレベル B

推奨度 1 強い

解説

Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) に対してサーベイランスを行う目的は、腸閉塞や出血などの症状を引き起こすような大きさのポリープを同定することと、早い段階で癌を発見することである。

PJS に発生する悪性腫瘍に関しては、数多くの論文やレビューにおいて全消化管への発生リスクが高いことが示されており、生涯における発癌リスクは食道で0.5%、胃で29%、小腸で13%、大腸で39%と一般集団と比較して高リスクであるとの報告がある<sup>1,2)</sup>。本邦における論文のレビューでも胃で24.0%、十二指腸で10.3%、小腸(空腸/回腸)で13.8%、大腸で36.4%と欧米同様に高い値が報告されている<sup>3)</sup>。中でも最少の発症年齢は胃で7歳、大腸は12歳であり、小児においても発癌リスクを考慮する必要がある。

PJS においてポリープは胃に24%、小腸に96%、結腸に27%、直腸に24%の割合で認められる<sup>1)</sup>。ポリープは10歳までに発生してくるが、出血や梗塞、腸閉塞、腸重積などで発症するのは20~30歳までが一般的である。腸重積の初発年齢の中央値は16歳(3~50歳)で、その50%は20歳までに発症すると報告がある<sup>4)</sup>。腸重積の95%は小腸で発生し、その80%は急性腹症で発症する。PJS は希少疾患であり、これまでサーベイランスの効果に関する control trial での検討はなされていないが、発癌リスクやポリープに伴う症状の予防を考慮し、全消化管のサーベイランスを強く推奨する。

胃・大腸のサーベイランスの開始時期や検査間隔については、欧米の診療ガイドラインでは8歳で初回の上部消化管内視鏡検査と全大腸内視鏡検査を行い、ポリープを認めた場合1~3年おきにサーベイランスを行うことを推奨している<sup>1,5,6)</sup>。一方、初回検査時にポリープを認めなかった場合は、18歳時に2回目のサーベイランスを行い、以後3年おきに検査を行う。18歳までに症状が現れた場合は2回目のサーベイランスを早めるとしている。50歳以降は急速に発癌リスクが高くなるため1~2年おきのサーベイランスが推奨される。しかし、このサーベイランス法によるベネフィットに関するエビデンスは存在しない。

小腸のサーベイランスの方法としてはカプセル内視鏡(video capsule endoscopy : VCE)、バルーン内視鏡、小腸造影、magnetic resonance enterography (MRE)、computed tomography enterography (CTE) が挙げられる。検査侵襲と放射線被曝の観点からVCEとMREが多く用いられる。VCEのポリープ検出感度は小腸造影よりも高く<sup>7-9)</sup>、MREと比較して1cmより大きなポリープは同等で、小さいポリープの検出感度は高い<sup>10-12)</sup>。CTEと小腸造影も検査の選択肢になるが、小児においては被ばくの点から好まれない。検査の開始時期および間隔に関しては8歳

もしくは症状があればより早期に初回のVCEを行い、ポリープを認めた場合1~3年おきにサーベイランスを行うことが推奨される<sup>1,5,6)</sup>。検査間隔はポリープの増大速度を加味して決定する。小腸のポリープに対しては外科的治療により術後癒着が生じてしまうと、バルーン内視鏡による深部小腸への挿入が困難になるため、可能な限り内視鏡的治療を試み、できる限り外科的治療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る、PJSと診断された、またはPJSを疑う症例に対しては8歳頃を目安に一度は小腸ポリープのサーベイランスを行うべきである。初回検査時にポリープが少ないかポリープを認めなかった場合は、18歳時に2回目のサーベイランスを行うことを推奨する。

治療に関しては、日本消化器内視鏡学会やEuropean Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) から発表されたガイドラインではVCEや他の画像検査で確認された10~15mmよりも大きい小腸ポリープはballoon-assisted enteroscopy (BAE)を用いてポリペクトミーを行うことを強く推奨している<sup>5,6,13)</sup>。腸重積の最も大きなリスク因子はポリープの大きさであることはよく知られており、一般的に15mm以上のポリープが原因となる<sup>4,14-19)</sup>。BAEによる小腸ポリープの内視鏡的切除は、短期および長期の両方において外科的治療の必要性を減らすことができたとの報告がある<sup>14,15)</sup>。10~15mmよりも大きいポリープや症状を伴うポリープ、急速に増大するポリープは切除すべきと考える。10~15mmより小さいポリープについても将来的に大きくなるのが予想されるため、手技の難易度が低いうちに切除を行うことを考慮してよい。BAEによるポリープ切除は成人、小児においても比較的安全に行うことができる手技であるが<sup>4,14-19)</sup>、急性膵炎やポリペクトミー後症候群の偶発症の報告もあり注意が必要である。ポリープが非常に大きく切除が困難な場合やBAEで到達できない場合は術中内視鏡によるポリペクトミーや腸管切開下での摘出を考慮する。

胃、大腸ポリープに対する内視鏡的切除の有用性については専門家の意見として10mm以上のポリープに対して内視鏡的切除を行った方がよいという記載<sup>20)</sup>があるのみで、内視鏡的切除の有用性を検討した報告は認められなかった。このため明確な推奨を行うことは難しいが、腸重積の原因となりうる大きさのポリープ、貧血や腹痛などの症状の原因になっていると考えられるポリープ、構造不整を伴い癌の存在が疑われるポリープに対しては積極的に内視鏡的切除を考慮する。

現時点では消化管ポリープを切除することで発癌リスクを軽減できるかどうかに関する検討はなく、今後の課題である。

#### サイドメモ4

##### ■内視鏡施行が可能な年齢

VCEはカプセルが嚥下できない症例でも上部消化管内視鏡の先端に挿入補助具を装着すればVCEを十二指腸まで挿入することは可能であり、乳幼児でも施行可能である<sup>21)</sup>。実際に生後10か月

の体重7.9kgの乳児に対してVCEにて全小腸観察が可能であったと報告されている<sup>22)</sup>。2歳時から症状を認め、3歳時に腸重積を発生した症例も報告されており<sup>23)</sup>、ポリープの存在を疑う際には年齢にかかわらずVCEを行うことを考慮した方がよい。

BAEは1歳、体重8kgの幼児に施行された報告<sup>19)</sup>があり、3歳・体重14kg以上であれば概ね施行可能であるとされている<sup>24)</sup>。PJSのポリープに対し外科的治療を繰り返すことでの後の内視鏡治療が困難になることはまれではないため、ポリープに対する外科的治療を安易には選択せず、最初からBAEによる内視鏡的治療の経験豊富な施設に治療を依頼すべきである。

##### ■ポリープに対する阻血治療

BAEを行っても深部小腸ではどうしても操作性が悪く、ポリープの茎にスネアをかけることが困難なことがあり、留置スネア<sup>25)</sup>やクリップ<sup>26)</sup>を用いた阻血治療が試みられている。ポリペクトミーを行うよりも短時間で多数のポリープに対する治療が可能で偶発症が少ない可能性も報告されており<sup>27)</sup>、多数例での有効性と安全性の検証が望まれる。

## 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. (CPG)
- 2) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al.: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1447-1453. (RV)
- 3) Ishida H, Tajima Y, Gonda T, et al.: Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016 ; 46 : 1231-1242. (SR)
- 4) van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, et al.: High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 940-945. (CO)
- 5) Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al.: Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 352-376. (CPG)
- 6) van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al.: Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019 ; 51 : 877-895. (CPG)
- 7) Brown G, Fraser C, Schofield G, et al.: Video capsule endoscopy in peutz-jeghers syndrome: a blinded comparison with barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 385-390. (CCT)
- 8) 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 : 721-725. (CCT)
- 9) Postgate A, Hyer W, Phillips R, et al.: Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 49 : 417-423. (CCT)
  - 10) Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C, et al.: Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004 ; 36 : 1054-1059. (CCT)
  - 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 : 108-116. (CCT)
  - 12) Urquhart P, Grimpén F, Lim GJ, et al.: Capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography for the detection of small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2014 ; 13 : 249-255. (CCT)
  - 13) Yamamoto H, Ogata H, Matsumoto T, et al.: Clinical Practice Guideline for Enteroscopy. *Dig Endosc* 2017 ; 29 : 519-546. (CPG)
  - 14) 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 : 1209-1216. (CA)
  - 15) 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. (CA)
  - 16) Gao H, van Lier MG, Poley JW, et al.: Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 768-773. (CO)
  - 17) Riccioni ME, Urgesi R, Cianci R, et al.: Single-balloon push-and-pull enteroscopy system: does it work? A single-center, 3-year experience. *Surg Endosc* 2011 ; 25 : 3050-3056. (CO)
  - 18) Torroni F, Romeo E, Rea F, et al.: Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J Gastrointest Endosc* 2014 ; 6 : 318-323. (CO)
  - 19) Urs AN, Martinelli M, Rao P, et al.: Diagnostic and therapeutic utility of double-balloon enteroscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 204-212. (CO)
  - 20) Giardiello FM, Trimbath JD: Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 408-415. (RV)
  - 21) Iwama I, Shimizu H, Nambu R, et al.: Efficacy and safety of a capsule endoscope delivery device in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 31 : 1502-1507. (CA)
  - 22) Oikawa-Kawamoto M, Sogo T, Yamaguchi T, et al.: Safety and utility of capsule endoscopy for infants and young children. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 8342-8348. (CA)
  - 23) Sado T, Nakayama Y, Kato S, et al.: Extremely young case of small bowel intussusception due to Peutz-Jeghers syndrome with nonsense mutation of *STK11*. *Clin J Gastroenterol* 2019 ; 12 : 429-433. (CR)
  - 24) Di Nardo G, Calabrese C, Conti Nibali R, et al.: Enteroscopy in children. *United European Gastroenterol J* 2018 ; 6 : 961-969. (RV)
  - 25) 馬來康太郎, 三井啓吾, 山田祐季江, 他: ダブルバルーン内視鏡でポリペクトミーを施行し, カプセル内視鏡で経過観察した Peutz-Jeghers 症候群の 1 例. *Progress of Digestive Endoscopy* 2009 ; 75 : 88-89. (CR)
  - 26) Yano T, Shinozaki S, Yamamoto H: Crossed-clip strangulation for the management of small intestinal polyps in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Endosc* 2018 ; 30 : 677. (CR)
  - 27) 坂本博次, 矢野智則, 砂田圭二郎: 過誤腫性ポリポース. *日本消化器病学会雑誌* 2017 ; 114 : 422-430. (RV)

一般市民向け解説

ポイツ・ジェガース (Peutz-Jeghers) 症候群は、消化管全体にポリープが発生することが知られています。その頻度は胃で 24%、小腸で 96%、結腸で 27%、直腸で 24% と高率です。特に小腸のポリープは大きくなり出血や梗塞、腸閉塞、腸重積の原因となります。またがんになる可能性も一般集団と比較して高いとされ、一生涯の間に胃で 29%、小腸で 13%、大腸で 39% ががんになると言われています。このため定期的に胃、小腸、大腸の内視鏡検査を行い、腸重積や出血などの症状を引き起こすような大きさのポリープやがんを早い段階で発見することが必要と考えます。

消化管のポリープは 10 歳までに発生してきますが、出血や梗塞、腸閉塞、腸重積などで発症するのは 20~30 歳までが一般的です。腸閉塞の初発年齢の中央値は 16 歳 (3~50 歳) で、その 50% は 20 歳までに発症すると報告があります。がんの発生に関しては早いものでは胃で 7 歳、大腸は 12 歳で発見されたとの報告があり、子供でもがんができる可能性があります。したがって初回の検査は 8 歳頃を目安に内視鏡検査を行うことをおすすめします。

一般的に 15mm 以上の小腸ポリープが腸重積の原因となります。したがって 10~15mm よりも大きいポリープや症状を伴うポリープ、急速に増大するポリープは切除するのがよいと考えます。切除はバルーン内視鏡を用いて内視鏡的に切除することで外科的治療を避けることができると報告されています。

## CQ3

## Peutz-Jeghers症候群において消化管外病変のサーベイランスは推奨されるか?

発生頻度の高い臓器毎のサーベイランスを行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2 弱い

## 解説

消化管癌を含む全体の癌の累積リスクは40歳を超えると急激に上昇し, 60歳以降は半数以上に発生する<sup>1-3)</sup>。日本人のPeutz-Jeghers症候群(PJS)症例におけるSRでは, 悪性腫瘍の累積リスクは20歳で2.8%, 30歳で16.3%, 40歳で35.2%, 50歳で64.1%, 60歳で76.5%, 70歳で83.0%であった<sup>2)</sup>。臓器別では乳癌(24~54%), 卵巣癌(21%), 子宮頸癌(10-23%), 子宮体癌(9%), 精巣癌(9%), 肺癌(7~17%), 膵臓癌(11~36%)と報告されている<sup>4)</sup>。

Table 1. Peutz-Jeghers症候群に対し推奨されるサーベイランス

部位	頻度(%)	リスク比 (95%信頼区間)	サーベイランス 開始時期	サーベイランス 間隔	検査法	参考文献
胃	29 日本 24	213 (96-368)	8歳	1~3年間隔 ※1	上部消化管内視鏡	1, 2, 5, 6, 10
大腸	39 日本 36.4	84 (47-137)	8歳	1~3年間隔 ※1	全大腸内視鏡	1, 2, 5, 6, 10
小腸	13 日本 13.8 (十二指腸 10.3)	520 (220-1306)	8歳	1~3年間隔 ※1	小腸カプセル内視鏡 MRE	1, 2, 5, 6, 10
乳腺	54 日本 19.3	15.2 (7.6-27)	18歳ごろ	1年間隔	自己検診	1, 2, 5, 6, 10
			25歳	1年間隔	乳腺MRI/超音波	
			50歳以降	1年間隔	マンモグラフィ	
卵巣	21 日本 10.1	27 (7.3-68)	18~25歳	1年間隔	内診/経膣(経腹)超音波	1, 2, 5, 6, 10
子宮頸部	10 日本 46.5(子宮癌として)	1.5 (0.31-4.4)	18~25歳	1~3年間隔	子宮頸部スミア	1, 2, 5, 6, 10
子宮体部	9	16 (1.9-56)	18~25歳	1年間隔	内診/経膣(経腹)超音波	1, 2, 5, 6, 10
精巣	9	4.5 (0.12-25)	誕生から成年まで	1年間隔	触診/超音波 (触診で異常もしくは女性化が見られた場合)	1, 2, 5, 6, 10
肺	15 日本 7.6	17 (5.4-39)	なし(一般的な検診より早期の開始を考慮)※2			1, 2, 5, 6, 10
膵臓	36 日本 29.4	132 (44-261)	30歳	1~2年間隔	MRCP/EUS	1, 2, 4, 5, 6, 10

※1 検査間隔はポリープ増大速度を加味し決定する。初回サーベイランスでポリープを認めなかった場合は2回目のサーベイランスは18歳に行う。50歳以上は1~2年毎に行う。

※2 禁煙を推奨する。



平均（もしくは中央値）発症年齢は乳癌が37～59歳，卵巣癌が28歳，子宮頸癌が34～40歳，子宮体癌が43歳，精巣腫瘍が6～9歳，肺癌が47歳，膵臓癌が41～52歳である<sup>1)</sup>。

サーベイランスについては消化管外臓器癌の発生頻度が高いため，侵襲や被ばくを伴わない検査は早期から推奨できる。しかし侵襲や被ばくを伴う検査については各検査の患者に与える負担と有用性を考慮し決定する必要がある。以下に参考まで，海外の診療ガイドライン（American College of Gastroenterology : ACG<sup>1)</sup>，National Comprehensive Cancer Network : NCCN<sup>5)</sup>，欧州の専門家グループ<sup>6)</sup>）に記載があり，妥当と思われる各臓器のサーベイランス方法，間隔，開始時期を示す（Table 1 : CQ2に含まれる消化管癌も含む）。なお，これらサーベイランスにより予後が改善したというエビデンスはなく，今後の検証が必要である。

**【乳癌】** 25歳から1年間隔で，乳房MRI/超音波検査またはマンモグラフィ<sup>1,5,6)</sup>が推奨されるが，可能であれば18歳ごろから自己検診を開始するのが望ましい。

**【卵巣癌】** 25歳から1年間隔で，内診と経腔（経腹）超音波検査が推奨され，CA125は推奨されない<sup>1,6)</sup>。18～20歳から開始することを推奨している診療ガイドラインもある<sup>5)</sup>。

**【子宮頸部腺癌】** 25歳から1～3年間隔で子宮頸部スメアが推奨されるが<sup>1,6)</sup>，18～20歳から開始することを推奨している診療ガイドラインもある<sup>5)</sup>。

**【子宮体癌】** 25歳から1年間隔で，内診と経腔（経腹）超音波検査が推奨されるが<sup>1)</sup>，18～20歳から開始することを推奨している診療ガイドラインもある<sup>5)</sup>。

**【精巣腫瘍】** 誕生から1年毎に精巣の触診検査を行い，異常（触診で所見を認める），もしくは女性化がみられた場合は超音波検査が推奨される<sup>1,6)</sup>。

**【肺癌】** スクリーニングを推奨する根拠が乏しいが，18歳からのサーベイランスを推奨するものもある<sup>7)</sup>。少なくとも禁煙を推奨し，通常のスクリーニングプログラムよりも早期の開始を考慮しても良い<sup>1,5,6)</sup>。

**【膵臓癌】** 30歳から1～2年間隔でmagnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) またはendoscopic ultrasound (EUS) が推奨される<sup>1,4-6)</sup>が，その有用性と費用対効果は証明されていない<sup>5)</sup>。PJS患者に対するサーベイランスの経験が豊富な施設でその有用性が検証されることが望ましい。

## サイドメモ5

### ■PJSに特徴的な腫瘍

女性のPJS患者に特徴的な腫瘍として輪状細管を伴う卵巣性索腫瘍，卵巣粘液腫瘍，最小偏奇腺癌，男性では大細胞石灰化セルトリ細胞腫瘍が挙げられる。

### ■女性に特徴的な腫瘍

【輪状細管を伴う卵巣性索腫瘍（Sex cord tumor with annular tubules : SCTAT）】

PJS患者の卵巣腫瘍の多くを占め，PJS女性患者のほぼ全例に発症すると言われている<sup>1)</sup>。幼少期から発生するが，40～50歳代に好発する。悪性化は20%程度といわれている。卵巣，子宮と同様に18～25歳から1年間隔で，内診と経腔（経腹）超音波検査が推奨され，CA125は推奨されない。ただし定期的なサーベイランスの有効性は不明であり，若年でのスクリーニング，サーベイランスにより，良性腫瘍に対する不必要な外科的治療が増えることも懸念される。

### 【卵巣粘液腫瘍】

PJSに合併したという症例報告が散見されるが，正確な発生頻度，癌化の割合などは不明であり，適切なサーベイランス間隔も不明である。サーベイランスは卵巣に含まれる。

### 【最小偏奇腺癌】

PJSに合併した症例報告が散見される超高分化型胃型粘液腺癌の亜型で良性病変との鑑別がしばしば困難である<sup>8)</sup>。しかしながら早期から子宮頸部深部および傍子宮結合織に浸潤し，リンパ節転移を来し予後不良な悪性腫瘍である。SCTATによるhyperestrogenismがlobular endocervical glandular hyperplasia（少なくとも一部の悪性腺腫・頸部腺癌の前駆病変と考えられている）を誘発すると考えられている<sup>9)</sup>。日本人PJS症例のSRでは20歳代からの症例報告も集積されており，若年からのサーベイランスが重要な腫瘍である<sup>2)</sup>。専門家の意見として，21歳から，液体ベースの細胞診を用いた頸部スメアを2～3年毎に施行することを推奨されている<sup>2)</sup>。細胞異型が乏しいということは細胞診の感度が低いということであり，必要に応じて頸部組織診，経腔（経腹）超音波，骨盤MRI検査などを考慮するなどの注意が必要である。

### 【子宮体癌】

日本人PJS女性の累積発症リスクは9%と報告されている。子宮体癌の確定診断は内膜組織診にて行われる。

### ■男性に特徴的な腫瘍

#### 【大細胞石灰化セルトリ細胞腫瘍】

思春期前からPJS男性患者の9%に発生し，女性化乳房を生じる<sup>1,6)</sup>。悪性化割合は10～20%と報告されている。誕生から開始し，1年毎に精巣触診を行い，触診異常あり，または女性化乳房を認める場合は超音波検査を行う。

## 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. (CPG)
- 2) Ishida H, Tajima Y, Gonda T, et al.: Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today* 2016 ; 46 : 1231-1242. (SR)
- 3) Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al.: Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 1788-1794. (CO)
- 4) van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et

- al.: High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 1258-1264; author reply 1265. (SR)
- 5) Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al.: NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1. 2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018 ; 16 : 939-949. (CPG)
  - 6) Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al.: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010 ; 59 : 975-986. (CPG)
  - 7) Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, et al.: Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 5397-5408. (RV)
  - 8) 石田秀行, 石橋敬一郎, 田島雄介: 【婦人科医が注意すべき悪性腫瘍関連疾患の新知識-他科エキスパートに聞く】Peutz-Jeghers症候群. *産科と婦人科* 2018 ; 85 : 621-625. (RV)
  - 9) Srivatsa PJ, Keeney GL, Podratz KC: Disseminated cervical adenoma malignum and bilateral ovarian sex cord tumors with annular tubules associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Gynecol Oncol* 1994 ; 53 : 256-264. (CA)
  - 10) Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al.: Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1447-1453. (SR)

### 一般市民向け解説

ポイツ・ジェガース(Peutz-Jeghers)症候群の患者さんでは、全てのがんが発生する危険性は40歳を超えると高くなり、60歳以上になると半数以上に何らかのがんを認めるといわれています。臓器別では、乳がん(24-54%)、卵巣がん(21%)、子宮頸がん(おもに頸部腺がん)(10~23%)、子宮体がん(9%)、精巣腫瘍(9%)、肺がん(7~17%)、膵臓がん(11~36%)と報告されています。また、その発症年齢の平均値(もしくは中央値)は、乳がんが32~37歳、卵巣がんが28~31歳、子宮頸がんが32~40歳、子宮体がんが32~43歳、精巣腫瘍が6~9歳、肺がんが32~47歳、膵臓がんが40~53歳と報告されていますが、ポイツ・ジェガース症候群の患者さんの数が少ないため、正確な頻度や発症年齢はわかっていません。

がんは早期に発見した方が治療できる可能性が高くなるため、症状が表れる前に発見できるように検査を受けていただくといいますが、検査に伴う身体的、経済的負担や、検査によってはX線被ばくを伴うものもあり、若い頃からX線被ばくを繰り返すことによる二次発がんの危険性などといった不利益もあります。どのような検査をどのような間隔で行うかは利益と不利益のバランスを考慮して決める必要があります。今の時点でバランスが取れていると思われる検査方法をお示します。現在のところ、これらの検査を行うことによってがんがより早く見つかることができたというような報告はまだありませんので、今後の調査が必要であることをご理解ください。

【乳がん】 25歳から1年間隔で、乳房MRI/超音波検査またはマンモグラフィーを行うことが勧められます。また、ご自身で18歳ごろから触診による自己検診をおこなうとよいでしょう。

【卵巣がん】 18~25歳から1年間隔で、MRIまたは超音波検査を行うことが勧められます。CA125といった腫瘍マーカーの測定はあまり有用ではありません。

【子宮頸部腺がん】 18~25歳から1から3年の間隔で頸部スミア法による細胞診検査を行うことが勧められます。

【子宮体がん】 18~25歳から1年間隔で、内診または超音波検査を行うことが勧められます。

【精巣腫瘍】 誕生から1年毎に精巣の触診検査を行い、異常、もしくは女性化乳房(おっぱいのふくらみ)がみられた場合に超音波検査を行うことが勧められます。

【肺がん】 禁煙することが勧められます。

【膵臓がん】 30歳から1~2年間隔でMRIまたは超音波内視鏡検査を行うことが勧められます。

### CQ4

#### Peutz-Jeghers症候群の色素斑に美容上の効果を期待した治療は推奨されるか?

色素斑に対して患者が美容上の効果を期待して治療を希望した場合には、レーザー治療を行うことを弱く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 2 弱い

### 解説

Peutz-Jeghers症候群(PJS)の色素斑に対するレーザー治療についてはQスイッチルビーレーザー<sup>1,2)</sup>、Qスイッチアレキサンドライトレーザー<sup>3-6)</sup>、QスイッチNd(YAGレーザー)<sup>7)</sup>、パルスルビーレーザー<sup>8)</sup>、アルゴンレーザー<sup>9)</sup>、KTPレーザー<sup>10)</sup>、erbium(YAGレーザー)<sup>10)</sup>、炭酸ガスレーザー<sup>11)</sup>、Intense Pulsed Light(IPL)<sup>12)</sup>が行われており、いずれの報告も効果が得られていた。Qスイッチレーザーを用いた照射にて効果が得られたとの報告が多く、この内でもQスイッチアレキサンドライトレーザーは、計60症例が報告され<sup>3-6)</sup>、その全例で色素斑の消退を認めており、2年間の観察期間中央値において非再発性が確認されている14例の報告もある<sup>3)</sup>。炭酸ガスレーザーを用いた蒸散による治療は有用と報告されていたが、患者が全色素斑に対する治療を拒否していることから、疼痛、照射後のケアの負担が大きいことが推測される<sup>11)</sup>。以上より、検出力を満たした十分な症例数を対象にした文献は存在せず、RCTもないため、強いエビデンスとして推奨できる文献はなかった。しかし、これら全ての論文で色素斑に美容上の効果を期待したレーザー治療が推奨されており、一定の推奨は可能である。但し、保険適用外であることを考慮し、十分なインフォームドコンセントを必要とする。

文 献

- 1) DePadova-Elder SM, Milgraum SS: Q-switched ruby laser treatment of labial lentigines in Peutz-Jeghers syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 ; 20 : 830-832. (CR)
- 2) Chang CJ, Nelson JS: Q-switched ruby laser treatment of mucocutaneous melanosis associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Plast Surg* 1996 ; 36 : 394-397. (CR)
- 3) Xi Z, Hui Q, Zhong L: Q-switched alexandrite laser treatment of oral labial lentigines in Chinese subjects with Peutz-Jeghers syndrome. *Dermatol Surg* 2009 ; 35 : 1084-1088. (CA)
- 4) Li Y, Tong X, Yang J, et al.: Q-switched alexandrite laser treatment of facial and labial lentigines associated with Peutz-Jeghers syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012 ; 28 : 196-199. (CA)
- 5) 河合成海, 矢上晶子, 松永佳世子. 【小児の症候群】皮膚以外の症状が主体の症候群(皮膚症状が高率に出るもの) Peutz-Jeghers症候群. *Visual Dermatology* 2007 ; 6 : 950-951. (CR)
- 6) 竹中祐子: Pitfall & Tips どう診る? どうする? (第4回) 口唇の色素沈着. *Bella Pelle* 2017 ; 2 : 155-157. (CR)
- 7) Ge Y, Jia G, Lin T: Q-switched Nd:YAG laser treatment for labial lentigines associated with Peutz-Jeghers syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015 ; 13 : 551-555. (CA)
- 8) Hanada K, Baba T, Sasaki C, et al.: Successful treatment of mucosal melanosis of the lip with normal pulsed ruby laser. *J Dermatol* 1996 ; 23 : 263-266. (CA)
- 9) Ohshiro T, Maruyama Y, Nakajima H, et al.: Treatment of pigmentation of the lips and oral mucosa in Peutz-Jeghers' syndrome using ruby and argon lasers. *Br J Plast Surg* 1980 ; 33 : 346-349. (CA)
- 10) Zaheri S, Chong SK, Harland CC: Treatment of mucocutaneous pigmentation in Peutz-Jeghers syndrome with potassium titanyl phosphate (KTP) laser. *Clin Exp Dermatol* 2005 ; 30 : 710-712. (CR)
- 11) Benedict LM, Cohen B: Treatment of Peutz-Jeghers lentigines with the carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1991 ; 17 : 954-955. (CR)
- 12) Remington BK, Remington TK: Treatment of facial lentigines in Peutz-Jeghers syndrome with an intense pulsed light source. *Dermatol Surg* 2002 ; 28 : 1079-1081. (CR)

レキサンドライトレーザーを使ったいくつかの報告を合わせると60人の患者さんに治療されています。そのすべての患者さんの色素斑が目立たなくなっています。さらにその中の一つの報告では14人の患者さんを治療後2年間(中央値)様子を見て色素斑が増えなかったとのこと。現在のところ、色素斑に対するレーザー治療は保険適用がありません。このため治療を行う場合は自費診療になります。

**Japanese Clinical Guidelines 2020 for Diagnosis and Treatment of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults**

Hironori Yamamoto<sup>\*1</sup>, Takashi Abe<sup>\*2</sup>, Shingo Ishiguro<sup>\*3</sup>, Keiichi Uchida<sup>\*4</sup>, Yuko Kawasaki<sup>\*5</sup>, Hideki Kumagai<sup>\*6</sup>, Yoshihisa Saida<sup>\*7</sup>, Yasushi Sano<sup>\*8</sup>, Yoji Takeuchi<sup>\*9</sup>, Masahiro Tajika<sup>\*10</sup>, Takeshi Nakajima<sup>\*11</sup>, Kouji Banno<sup>\*12</sup>, Yoko Funasaka<sup>\*13</sup>, Shinichiro Hori<sup>\*14</sup>, Tatsuro Yamaguchi<sup>\*15</sup>, Teruhiko Yoshida<sup>\*16</sup>, Hirotsugu Sakamoto<sup>\*1</sup>, Hideki Ishikawa<sup>\*17</sup>, Takeo Iwama<sup>\*18</sup>, Yasushi Okazaki<sup>\*19</sup>, Yutaka Saito<sup>\*20</sup>, Nariaki Matsuura<sup>\*21</sup>, Michihiro Mutoh<sup>\*22</sup>, Naohiro Tomita<sup>\*23</sup>, Takashi Akiyama<sup>\*24</sup>, Toshiki Yamamoto<sup>\*25</sup>, Hideyuki Ishida<sup>\*18</sup>, Yoshiko Nakayama<sup>\*26</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Jichi Medical University

<sup>\*2</sup> Department of Gastroenterology, Hanwa Sumiyoshi General Hospital

<sup>\*3</sup> PCL JAPAN, INC

<sup>\*4</sup> Department of Pediatric Surgery, Mie University Hospital

<sup>\*5</sup> University of Hyogo, College of Nursing

<sup>\*6</sup> Department of Pediatrics, Jichi Medical University

<sup>\*7</sup> Department of Surgery, Toho University Ohashi Medical Center

<sup>\*8</sup> Gastrointestinal Center & Institute of Minimally-invasive Endoscopic Care, Sano Hospital

<sup>\*9</sup> Department of Gastrointestinal Oncology, Osaka International Cancer Institute

<sup>\*10</sup> Department of Endoscopy, Aichi Cancer Center

<sup>\*11</sup> Clinical Genetics, Cancer Institute Hospital

<sup>\*12</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine

<sup>\*13</sup> Department of Dermatology, Nippon Medical School

<sup>\*14</sup> Department of Cancer Genomic Medicine, NHO Shikoku Cancer Center

<sup>\*15</sup> Department of Surgery and Department of Clinical Genetics, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

<sup>\*16</sup> Department of Genetic Medicine and Service, National Cancer Center Hospital

<sup>\*17</sup> Department of Molecular-Targeting Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine · Ishikawa Gastroenterology Clinic

<sup>\*18</sup> Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

<sup>\*19</sup> Intractable Disease Research Center, Graduate School of Medicine, Juntendo University

一般市民向け解説

ポイツ・ジェガース(Peutz-Jeghers)症候群の患者さんの色素斑に対するレーザー治療には様々な方法がありますが、いずれの方法でも改善効果が得られたと報告されています。ポイツ・ジェガース症候群の患者さんの数が少ないため、少数の患者さんで効果があったという報告が多いのですが、Qスイッチア

\*<sup>20</sup> *Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital*

\*<sup>21</sup> *Osaka International Cancer Institute*

\*<sup>22</sup> *Department of Molecular-Targeting Prevention,  
Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural  
University of Medicine*

\*<sup>23</sup> *Cancer Treatment Center, Toyonaka Municipal Hospital*

\*<sup>24</sup> *Department of Pediatric Surgery, Chuden Hospital*

\*<sup>25</sup> *Division of Gastroenterology and Hepatology,  
Department of Medicine, Nihon University School of  
Medicine*

\*<sup>26</sup> *Department of Pediatrics, Shinshu University School of  
Medicine*

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a rare disease characterized by the presence of hamartomatous polyposis throughout the gastrointestinal tract, except for the esophagus, along with characteristic mucocutaneous pigmentation. It is caused by germline pathogenic variants of the *STK11* gene that exhibits an autosomal dominant mode of inheritance. PJS may be identified by multigene panel testing in patients with cancer.

In this syndrome, there is persistent development of hamartomatous polyps in the small bowel. Such polyps may cause bleeding, intestinal obstruction, and intussusception as they grow larger. The initial gastrointestinal surveillance should be performed at about eight years of age even if no symptoms are present. Endoscopic polypectomy should be performed for small bowel polyps with a diameter of 10-15 mm or larger. Appropriate surveillance is required because patients with this syndrome may develop malignant tumors of different organs such as the digestive tracts, breasts, pancreas, uterus, ovaries, lungs, and testes.

The present clinical guidelines explain the principles in the diagnosis and management of PJS, together with four clinical questions and corresponding recommendations. The guidelines have been designed to promote seamless implementation of accurate diagnosis and appropriate management of pediatric, adolescent and adult patients with the disease.

**Key words** : Peutz-Jeghers syndrome, child, adult, *STK11*, hamartomatous polyps