

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

消化管に良性の過誤腫が多発する Peutz-Jeghers 症候群、若年性ポリポシス症候群および Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群（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、小児慢性特定疾病に指定されている。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遺伝性の難治性疾患である。

令和 2 年に関連学会と当研究班とが協力し 3 疾患の診療ガイドライン（日本語版）を作成・公開した。令和 3 年度は診療ガイドラインを医療従事者と患者・一般市民に普及させるため、研究班ホームページに一般市民に向けたわかりやすい解説を添えて掲載、全国疫学調査を郵便物にパンフレットを同封、英語版の作成などに取り組んだ。

令和 2 年度に日本小児科学会からの依頼にて、小児慢性特定疾病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。

また、わが国における小児から成人の患者数と病態を明らかにするため、Peutz-Jeghers 症候群と若年性ポリポシス症候群の全国疫学調査を行った。小児から成人を網羅するため、小児科、小児外科、消化器内科を標榜する全国およそ 6,000 の医療機関を抽出し、令和 4 年年 3 月に一次調査を終了した。現在、二次調査が進行中である。Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群については、前向き登録追跡研究のシステムを構築し、倫理審査の承認を得た。

未だ臨床医の本疾患群の認知は低いと考えられ、医療者の認識を明らかにするためのアンケート調査を行い、16 のテーマについて課題が抽出された。このうち小児 AYA 世代の患者に向けた移行医療の支援は重要な課題であることが再確認された。このため移行期医療支援のため「小児 Peutz-Jeghers 症候群患者の自立支援のためのツール」、「小児消化管過誤腫性ポリープ多発疾患患者の自立支援のためのツール」を作成した。また、全国の拠点医療施設を研究班ホームページに掲載、小児・成人・遺伝カウンセリングのそれぞれについて各医療機関で対応可能な診療を明示した。

引き続き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、重症例に対する支援など課題は残されている。さらなる取り組みによって患者の予後と QOL の向上ならびに医療費の削減が期待される。特に疾患による負担が大きく、多角的な支援が必要な重症患者の実態を全国疫学調査や前向きレジストリ登録から把握し、適切な厚生労働行政の実施に向けた検討をさらに継続する必要がある。

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

（令和 4 年 1 月～：高松市立みんなの病院
・病院長）

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

（令和 3 年 10 月～：三重県立総合医療センター

小児外科 診療部長）

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

中村好一

自治医科大学・医学部・教授

A. 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、若年性ポリポシス症候群および Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群（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、小児慢性特定疾病に指定されている。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遺伝性の難治性疾患であ

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。令和3年度は、診療ガイドラインに準じた標準的医療の普及、3疾患の全国規模の患者数の把握と病態に関する実態を把握する、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を達成することを目的に以下の研究を行なった。これらの取り組みの成果として、患者の予後とQOLの向上が期待される。

B. 研究方法

1. 診療ガイドラインの作成・公開・普及

国内で消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の診療ガイドラインが存在しないため、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ぎ、診療ガイドラインの策定、公開、普及に取り組む。

2. 小児慢性特定疾病の概要と診断の手引きの見直し

公開された診療ガイドラインとの齟齬が無いように情報をアップデートする。

3. 全国疫学調査による患者実態把握

全国疫学調査をマニュアルに従って、Peutz-Jeghers 症候群と若年性ポリポシス症候群の全国頻度調査を行う。

4. 前向きレジストリシステムの構築

PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) の患者情報及び臨床データを登録し、日本の本症候群の頻度、臨床病理学的特徴、臓器別発癌リスクなどの合併症などを調査する目的で前向きレジストリ登録の準備を行う。

5. 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

研究班ホームページを通じて医療従事者と一般市民に周知する。医療関係者を対象とした教育セミナーを通じて、本疾患の経験が少ない医療従事者に情報を届ける。

6. 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と成人移行医療の支援

患者QOL、社会的ニーズおよび支援検討のための基礎資料として、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患

群に関する現状に対する医療者の認識を明らかにするためのアンケート調査を行なう。移行期支援のための医療者と患者・家族向けのプロダクトを作成する。

7. 市民公開講座等による患者・一般市民への知見の公開と社会的支援、患者会設立の支援

研究班ホームページ (<https://polyposis.jp/>) と市民公開講座を利用し、医療者と一般市民に情報を発信する。

以上の研究を推進するため、疾患別に担当した。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

・全国疫学調査

中村好一、各疾患担当者、研究協力者：石川秀樹

(倫理面への配慮)

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準ずる。

C. 研究結果

1. 診療ガイドラインの作成・公開・普及

「小児・成人のためのPeutz-Jeghers 症候群診療ガイドライン(2020年版)」(資料1)、「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)」(資料2)、「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)」(資料3)を令和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公開し、Mindsにも掲載された。令和3年度は本研究班ホームページ

(<https://polyposis.jp/>) に全文を掲載し、さらに一般市民に向けてわかりやすい解説を付した(資料4)。また、全国疫学調査の一次調査票とともに、診療ガイドライン紹介のチラシを医療機関に送付した。診療ガイドライン英語版の草案を作成し、論文投稿準備中である。内視鏡診療のレベ

ルの高い、日本の標準的治療を海外に示すこと意義があると考えている。

2. 小児慢性特定疾病の概要と診断の手引きの見直し

日本小児科学会からの依頼にて、小児慢性特定疾病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。

3. 全国疫学調査による患者実態把握

Peutz-Jeghers 症候群と若年性ポリポーシス症候群について、「消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群の全国疫学調査」として信州大学医学部の倫理審査の承認を得た（承認番号 5388）。診療科が多岐にわたる Cowden 症候群は前向きレジストリ研究で対応することにした。

小児科、小児外科、消化器内科を標榜する全国およそ 6,000 の医療機関を抽出し、令和 4 年 3 月に一次調査を終了した。現在、二次調査が進行中である。（資料 5）

4. 前向きレジストリシステムの構築

「Cowden 症候群/PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) 前向き登録コホート研究」として、徳島大学病院倫理委員会の承認を得た（承認番号 4129）。日本人の頻度、臨床病理学的特徴、臓器別発癌リスクなどの合併症などを調査することが目的である。データセンターから主治医に 1 年ごとに連絡して発癌の有無、臓器障害の有無、合併症などを調べる前向き調査を通じ、予後を把握する予定である。令和 4 年 3 月にシステム構築が終了し、今後登録を開始する予定である。研究班終了後のレジストリシステムの運用は、共同でシステムを構築した日本遺伝性腫瘍学会が管理する。本レジストリでは以下の項目を前方視的に解析する。

対象患者の病歴（発症時期、症状、検査所見、治療内容）、既往歴、合併症（糖尿病、高血圧、高脂血症など）及びその治療・服薬状況、生活習慣（飲酒、喫煙、食事、運動）、家系情報を記録する。ただし、家族の個人情報取得しない。また、対象患者の以下の診療情報を収集する。

1) 各施設の ID 番号、イニシャル、2) 年齢(生年月日)、3) 性別、4) PTEN バリエントの有無、形式、5) 現病歴、既往歴、家族歴、6) 消化管病変、7) 皮膚病変、8) 乳腺疾患、9) 甲状腺疾患、10) 泌尿生殖器疾患、11) アレルギー・自己免疫性疾患、12) 精神疾患、13) その他。臨床情報の収集は共同研究者が行い、データセンターに集約する。

5. 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

北海道から九州までの 22 の医療機関から 35 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した。今後、全国

疫学調査の協力施設などに協力を依頼し、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。令和 3 年度にも、日本遺伝性腫瘍学会の遺伝性腫瘍セミナー、e-learning で医療者に向けた教育講演を行なった。また、成人に比較して明らかに専門医が少ない小児領域について、小児の消化管内視鏡検査と内視鏡治療について刊行物で周知を行い、小児科医と小児外科医を対象に教育講演を行なった。

6. 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と成人移行医療の支援

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。代替案として研究班ホームページを利用して、医療者と一般市民に情報を発信する方針とした。具体的には、研究班ホームページに診療ガイドラインの全文を掲載した。診療ガイドラインを補完する目的に、一般市民向けの解説を遺伝学的検査、内視鏡診療、外科治療等についてわかりやすく解説した。拠点病院のリストを開示、研究班への連絡先を示した。

患者 QOL、社会的ニーズおよび支援検討のための基礎資料として、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群に関する現状に対する医療者の認識を明らかにするためのアンケート調査を行なった。消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群疾患群の患者診療経験のある医療者に実施したインタビュー内容をデータとしてテーマ分析を行い、医療の現状と課題を示す 71 のサブテーマからなる 16 テーマを抽出した。消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群に関する支援の拡充には、多職種での連携、情報提供やカウンセリングが担保される方策が必要である。また、希少疾患に対する社会の理解の広がりを基盤とした支援の拡充が課題となる。今後、患者を対象とした調査により、医療者の認識と患者のニーズに乖離がないか検証していく必要があることが明らかになった。現在、論文投稿の準備中である。

移行期医療支援のため、「小児 Peutz-Jeghers 症候群患者の自立支援のためのツール」（資料 6）、「小児消化管過誤腫性ポリープ多発疾患患者の自立支援のためのツール」を作成した（資料 7）。

7. 市民公開講座等による患者・一般市民への知見の公開と社会的支援、患者会設立の支援

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。代替案として研究班ホームページを利用して、医療者と一般市民に情報を発信する方針とした。具体的には、研究班ホームページに診療ガイドラインの全文を掲載

した。診療ガイドラインを補完する目的に、一般市民向けの解説を遺伝学的検査、内視鏡診療、外科治療等についてわかりやすく解説した。拠点病院のリストを開示、研究班への連絡先を示した。

分担研究者坂本博次が第102回日本消化器内視鏡学会総会市民公開講座（令和4年4月14日～6月30日）において、「Peutz-Jeghers症候群-診療ガイドラインと内視鏡によるポリープ治療の紹介」について講演を予定しており、その準備を進めた（資料8）。

D. 考察

診療ガイドラインの整備と普及、全国頻度調査、診療体制の整備、AYA世代を対象とした移行期医療の拡充など本疾患群の医療体制に前進は見られるものの、未だ十分とは言えない。3疾患に対応できる施設は限られており、専門的対応や心理的支援は不足している。患者が正しい疾患認識を得て身体的・経済的・心理的課題に対応していくには、多職種での連携により支援を拡充していく必要がある。また、情報提供やカウンセリングが担保されなければならない。診療に携わる医療者は改善を目指し努力をしているが、希少疾患の医療体制構築が難しい現状から、社会の理解の広がりや基盤とした支援の拡充が課題として確認され、さらなる研究の継続が必須である。

全国頻度調査については、令和4年度にデータ解析を行う予定である。全国頻度調査と前向きレジストリの結果をもとに、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エビデンスの蓄積が必要である。また、COVID19感染のため、患者会の設立の準備は進んでいない。代替えとして、研究班ホームページを通じた情報発信を行ってきた。

E. 結論

3疾患の医療体制に前進は見られるものの、未だ十分とは言えず、引き続き難治性疾患政策研究としての研究の推進、AMED研究班と協力した病態の解明や新規治療の開発を必要とする。

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. 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 jejunum-jejunal intussusception and polypectomy in Peutz-Jeghers syndrome. Journal of Pediatric Surgery Case Reports 59, 101519, 2020

7) 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

8) Matsushita K, Inoue M, Nagano Y, Koike Y, Otake K, Okita Y, Uchida K, Kusunoki M. Safety of double-balloon enteroscopy in postoperative pediatric patients. Pediatr Int 62, 1073-1076, 2020

8) Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, Hinoi T, Miyakura Y, Hasegawa H, Takayama T, Ishikawa H, Nakajima T, Chino A, Shimodaira H, Hirasawa A, Nakayama Y, Sekine S, Tamura K, Akagi K, Kawasaki Y, Kobayashi H, Arai M, Itabashi M, Hashiguchi Y, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon, Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. Int J Clin Oncol. 2021; 26(8):1353-1419. PMID: 34185173.

9) Kudo T, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T. Nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(6):1545-1549. PMID: 33128271.

10) Yano T, Takezawa T, Hashimoto K, Ohmori A, Shinozaki S, Nagayama M, Sakamoto H, Miura Y, Hayashi Y, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Gel immersion endoscopy: Innovation in securing the visual field - Clinical experience with 265 consecutive procedures. Endosc Int Open. 2021;9(7):E1123-E1127. PMID: 34222638.

11) Teramae S, Muguruma N, Okamoto K, Oseto K, Nishikawa R, Tanoue T, Hirata K, Yanai S,

Matsumoto T, Shimizu S, Miwa J, Sasaki Y, Yasahima K, Ohnuma H, Sato Y, Kitayama Y, Ohda Y, Yamauchi A, Sanomura Y, Tanaka K, Kubo Y, Ishikawa H, Bando Y, Sonoda T, Takayama T. Cancer risk and genotype-phenotype correlation in Japanese patients with Cowden syndrome. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(4):639-647. PMID: 35106660.

12) 中山 佳子. 「小児の遺伝性腫瘍 概説」遺伝子医学別冊「遺伝性腫瘍の基礎知識」1:85-90, 2021.
13) 内田恵一. 「潰瘍性大腸炎、Crohn病、腸管ポリープ・ポリポーシス。」上野滋監修、仁尾正記、奥山宏臣、田尻達郎、編集. 標準小児外科 (医学書院 東京) 187-198, 2022.

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
- 6) 日本遺伝性腫瘍学会第24回遺伝性腫瘍セミナー (2021/11/12~11/14 ライブと配信) 「その他の消化管ポリポーシス (PJS, JPS, Cowden 症候群) とその原因遺伝子」
- 7) 日本遺伝性腫瘍学会 e-learning 「小児の遺伝性腫瘍-消化器疾患を中心に-」
- 8) 第48回日本小児内視鏡研究会教育講演 (2021/7/6 松本) 「小児の遺伝性消化管ポリポーシスと内視鏡治療」
- 9) 第77回愛媛県小児科医会教育集会 (2022/3/13 松山) 「小児の腹痛・便秘・血便の診断と治療～内視鏡検査の役割を考える～」

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