

■診療ガイドライン

小児・成人のための若年性ポリポース症候群  
診療ガイドライン (2020年版)

松本主之* <sup>1</sup>	新井正美* <sup>2</sup>	岩間 達* <sup>3</sup>	檜田博史* <sup>4</sup>	工藤孝広* <sup>5</sup>
小泉浩一* <sup>6</sup>	佐藤康史* <sup>7</sup>	関根茂樹* <sup>8</sup>	田中信治* <sup>9</sup>	田中屋宏爾* <sup>10</sup>
田村和朗* <sup>11</sup>	平田敬治* <sup>12</sup>	深堀 優* <sup>13</sup>	江崎幹宏* <sup>14</sup>	石川秀樹* <sup>15</sup>
岩間毅夫* <sup>16</sup>	岡崎康司* <sup>17</sup>	斎藤 豊* <sup>18</sup>	松浦成昭* <sup>19</sup>	武藤倫弘* <sup>20</sup>
富田尚裕* <sup>21</sup>	秋山卓士* <sup>22</sup>	山本敏樹* <sup>23</sup>	石田秀行* <sup>16</sup>	中山佳子* <sup>24</sup>

若年性ポリポース症候群は全消化管に過誤腫性ポリープである若年性ポリープが多発する、希少疾患である。*SMAD4* あるいは *BMPRI1A* 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションが原因として報告されている。約75%は常染色体優性遺伝形式を示すが、約25%は家族歴のない孤発例である。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。

ポリープの発生部位により全消化管型、大腸限局型、胃限局型に分けられ、胃限局型では *SMAD4* の病的バリエーションを原因とすることが多く、胃癌のリスクが高い。また、*SMAD4* の病的バリエーションを有する症例では、遺伝性出血性毛細血管拡張症を高率に合併し、心大血管病変の定期検査も考慮する。

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、3個のクリニカルクエストと推奨を作成した。

キーワード：若年性ポリポース症候群、小児、成人、*SMAD4*、*BMPRI1A*

* <sup>1</sup> 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野	* <sup>16</sup> 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科
* <sup>2</sup> 順天堂大学大学院医学研究科臨床遺伝学	* <sup>17</sup> 順天堂大学大学院医学研究科難治性疾患診断・治療学
* <sup>3</sup> 埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科	* <sup>18</sup> 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
* <sup>4</sup> 近畿大学医学部内科学教室（消化器内科部門）	* <sup>19</sup> 大阪国際がんセンター
* <sup>5</sup> 順天堂大学医学部小児科学講座	* <sup>20</sup> 京都府立医科大学分子標的予防医学
* <sup>6</sup> がん・感染症センター都立駒込病院消化器内科	* <sup>21</sup> 市立豊中病院がん診療部
* <sup>7</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部地域消化器・総合内科学	* <sup>22</sup> 中電病院小児外科
* <sup>8</sup> 国立がん研究センター中央病院病理科	* <sup>23</sup> 日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野
* <sup>9</sup> 広島大学病院 内視鏡診療科/IBDセンター、広島大学大学院医系科学研究科内視鏡医学	* <sup>24</sup> 信州大学医学部小児医学教室
* <sup>10</sup> 岩国医療センター外科	
* <sup>11</sup> 近畿大学大学院総合理工学研究科理学専攻遺伝医学	
* <sup>12</sup> 産業医科大学第一外科	
* <sup>13</sup> 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門	
* <sup>14</sup> 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科	
* <sup>15</sup> 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	

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  
2020年8月25日受理  
遺伝性腫瘍 第20巻 第2号 (2020年) p.79-92

## 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. 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

若年性ポリポース症候群は, 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, 若年性ポリポース症候群の原因遺伝子の生殖細胞系列の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である。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ース, Peutz-Jeghers 症候群, Cowden 症候群, 若年性ポリポース (若年性ポリポース症候群と同意として本診療ガイドラインでは扱う), 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・成人のための若年性ポリポース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, 若年性ポリポース症候群 (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若年性ポリポース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若年性ポリポース症候群 (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, 施設の状況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治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 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  
 委員 新井正美 順天堂大学大学院医学研究科 臨床遺伝学  
 委員 岩間 達 埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科  
 委員 檜田博史 近畿大学医学部 内科学教室(消化器内科部門)  
 委員 工藤孝広 順天堂大学医学部 小児科学講座  
 委員 小泉浩一 がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科  
 委員 佐藤康史 徳島大学大学院医歯薬学研究部 地域消化器・総合内科学  
 委員 関根茂樹 国立がん研究センター中央病院 病理科  
 委員 田中信治 広島大学病院 内視鏡診療科/IBDセンター  
 広島大学大学院 医系科学研究科 内視鏡医学  
 委員 田中屋宏爾 岩国医療センター 外科  
 委員 田村和朗 近畿大学大学院総合理工学研究科 理学専攻 遺伝医学  
 委員 中山佳子 信州大学医学部 小児医学教室  
 委員 平田敬治 産業医科大学 第一外科  
 委員 深堀 優 久留米大学医学部 外科学講座 小児外科部門

3) システマティックレビュー委員

委員長 江崎幹宏 佐賀大学医学部 内科学講座消化器内科  
 委員 石井雅宏 産業医科大学 小児科  
 委員 梅野淳嗣 九州大学大学院病態機能内科学 消化器研究室  
 委員 川崎啓祐 岩手医科大学 消化器内科  
 委員 隈元謙介 香川大学医学部 消化器外科  
 委員 倉沢伸吾 信州大学医学部附属病院 小児科  
 委員 七種伸行 久留米大学医学部 外科学講座 小児外科部門  
 委員 神保圭佑 順天堂大学医学部 小児科学講座  
 委員 高雄暁成 がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科  
 委員 高雄美里 がん・感染症センター都立駒込病院 外科  
 委員 高根希世子 東京大学医科学研究所 臨床ゲノム腫瘍学分野  
 委員 塚原央之 小児科 塚原医院  
 委員 寺本 彰 浦添総合病院 消化器病センター 内科

委員 二宮悠樹 広島大学 内視鏡診療科  
 委員 橋元幸星 自治医科大学 内科学講座 消化器内科学部門  
 委員 福岡智哉 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

委員 三井康裕 徳島大学病院 内視鏡センター

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 岡高康司 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、病理、遺伝子、遺伝カウンセリング、看護の専門家が加わった。一方、若年性ポリポーシス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、若年性ポリポーシス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とク

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。若年性ポリポーシス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) を行う場合と、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。若年性ポリポーシス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。推奨の作成に当たっては、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。

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>
グレードを下げる時*	<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>
グレードを上げる時*	<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の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。

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 (2010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

若年性ポリポーシス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 システムのシステムティックレビュー (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正味の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、若年性ポリポーシス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

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)	システムティックレビュー
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	④ 講演料	⑥ 研究費	⑦ 寄附金
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	田辺三菱製薬 EAファーマ ヤンセンファーマ アッヴィー合同会社 杏林製薬		田辺三菱製薬 日本化薬
作成委員	アストラゼネカ		
システムティック レビュー委員	田辺三菱製薬 アッヴィー合同会社		田辺三菱製薬 アッヴィー合同会社 EAファーマ

①顧問, ②株保有・利益, ③特許使用料, ⑤原稿料, ⑧寄附講座, ⑨その他に関する申告はなかった。

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

本診療ガイドライン作成に要した資金は, 主に厚生労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ライン」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ライン」  
([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

- ・若年性ポリポーシス症候群 (Juvenile polyposis syndrome: JPS) は全消化管に過誤腫性ポリープである若年性ポリープが多発する疾患である。かつて若年性ポリポーシスと呼称されることが多かったが, 近年では JPS の呼称が国際的に定着している。
- ・1964年 McColl ら<sup>1)</sup>, 1966年 Veale ら<sup>2)</sup> により大腸腺腫症とは独立した疾患として報告された。
- ・約75%は常染色体優性遺伝形式を示すが, 約25%は家族歴のない孤発例である<sup>3)</sup>。
- ・SMAD4 遺伝子あるいは BMPRIA 遺伝子の生殖細胞系列バリエーション (サイドメモ1) を原因とする。SMAD4 と BMPRIA 遺伝子はともに, Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  経路による細胞増殖抑制のシグナル伝達系タンパク質をコードし, 細胞の増殖やアポトーシスを制御する腫瘍抑制遺伝子である<sup>4,5)</sup>。
- ・JPS でみられる過誤腫性ポリープは粘膜固有層を主座に, 異型のない腺管の嚢胞状拡張と間質の浮腫, 炎症細胞浸潤を特徴とする<sup>6)</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/gre>) 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]

- ・ポリープ全体または一部の脱落による出血、ポリープ増大による腸重積、多発例では蛋白漏出性胃腸症をきたす。
- ・腸回転異常、メッケル憩室、水頭症、口蓋裂、心血管奇形、多指症、精神運動発達遅延、停留睪丸などの形成不全を伴うことがある。遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) 合併例では鼻出血、皮膚粘膜の毛細血管拡張、肺・肝・脳に生じる動静脈短絡をきたす。
- ・後述のように、消化管に悪性腫瘍が発生することがある。

[頻度]

- ・発症頻度は 10~16 万人に 1 人程度でやや男性に多く (61%)、平均発症年齢は 18.5 歳とされている<sup>6,7)</sup>。

[原因遺伝子]

- ・第 18 番染色体長腕 (18q21.2) に存在する *SMAD4* (*SMAD family member 4*) 遺伝子
- ・第 10 番染色体長腕 (10q23.2) に存在する *BMPRIA* (*bone morphogenetic protein receptor, type 1A*) 遺伝子
- ・*SMAD4* 遺伝子と *BMPRIA* 遺伝子をあわせても病的バリエントの同定される頻度は 60%程度で<sup>8-10)</sup>、*SMAD4*

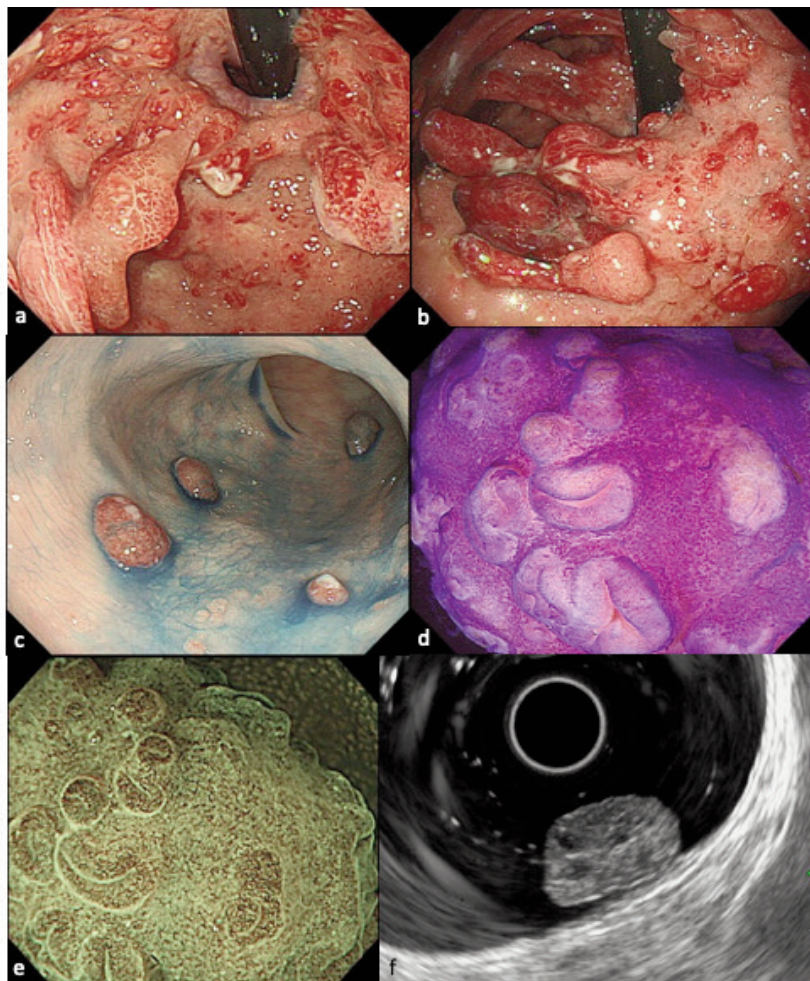


Fig. 1. JPSの胃 (a,b) および大腸の内視鏡所見 (c,d,e,f)

遺伝子が17~35%程度<sup>8,9)</sup>, *BMPRIA* 遺伝子が17~25%程度<sup>8,9)</sup>と報告されている。

- ・ *SMAD4* 遺伝子の病的バリエーション例は *BMPRIA* 病的バリエーション例に比べ高頻度に胃病変を呈する (*SMAD4* 遺伝子の病的バリエーション例の約70%, *BMPRIA* 遺伝子の病的バリエーション例の約10%)。
- ・ *SMAD4* 遺伝子の病的バリエーションを有する症例の約20%にHHTが合併し, 複合JPS/HHT合併症候群と呼ばれる<sup>10,11)</sup>。

#### [遺伝形式]

- ・ 常染色体優性遺伝

## 2) 診断

### (1) 診断基準

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。

上記のいずれかを満たせばJPSと診断する<sup>7)</sup>。

### (2) 内視鏡所見 (Fig. 1)

ポリープはすべての消化管に認められるが, その頻度は大腸で頻度(98%)が高く, 次いで胃(14%), 空回腸(7%), 十二指腸(7%)の順である<sup>5-7)</sup>。発生部位により全消化管型, 大腸限局型, 胃限局型に分けられ, 本邦では胃限局型が多い<sup>12)</sup>。ポリープの個数は数個から300個で, 大きさは数mm~数cmのものまで様々である<sup>13)</sup>。色調は発赤調で, 肉眼型は小さいものは広基性, 大きなものは亜有茎~有茎で, 表面は平滑, 分葉状, 絨毛状を呈し, 浮腫状で光沢をもつ<sup>13-16)</sup>。時に白苔が付着する。介在粘膜は正常だが, ポリープが丈高になり密在すると過剰な粘液産生も加わり, 鍾乳洞の石柱様外観を呈するものもある。色素拡大観察ではやや大型の円形pitや星芒状pit, 管状pitが疎に分布する。Narrow-band imaging (NBI) 拡大観察では開大した腺開口部が疎に, またその周囲に毛細血管が密在して観察される。超音波内視鏡検査では嚢胞状に拡張した腺管が低

エコー領域として描出される。

### (3) 病理所見 (Fig. 2)

粘膜固有層を主座に, 異型のない腺管の嚢胞状拡張を, また間質の浮腫と炎症細胞浸潤を認める<sup>4)</sup>。表層の上皮は剥脱し, 毛細血管の増生, びらんを認める。病理学的には過誤腫に分類される。

### (4) 遺伝学的検査

*SMAD4* 遺伝子あるいは *BMPRIA* 遺伝子の生殖細胞系列に病的バリエーションを有する場合にはJPSと診断する。遺伝学的検査は, 発端者の確定診断や鑑別診断に有用である。ただし, JPSの40%程度は, 遺伝子に病的バリエーションがみられない。

### (5) 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Peutz-Jeghers症候群, Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群, 結節性硬化症, 炎症性ポリポーシス, Serrated polyposis症候群, Cronkhite-Canada症候群, 遺伝性混合ポリポーシス症候群

## 3) 治療とサーベイランス

### (1) 治療

根治的な治療はない。症状の原因となっているポリープに対しては内視鏡的切除が, 浸潤癌合併例, 腸重積, 貧血・低蛋白血症のコントロール困難例には外科的切除が推奨されている<sup>3,4)</sup>。腸重積や癌の予防的に5mm以上のポリープに対しては内視鏡的切除が望ましい。またJPSのポリープは散発性の若年性ポリープに比べcyclooxygenase2 (COX2)が過剰発現している<sup>17)</sup>。しかし, chemopreventionとしての非ステロイド性消炎鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)の有効性は不明である。*SMAD4* 遺伝子の生殖細胞系列に病的バリエーションを有する場合にはHHTに関連した血管病変に留意する。

### (2) 発癌のリスクとサーベイランス

若年性ポリープは過誤腫性ポリープで癌化のリスクは低いとされてきたが, JPSのポリープは従来からmalignant potentialを持つことが示唆されている。JPSのポリープの

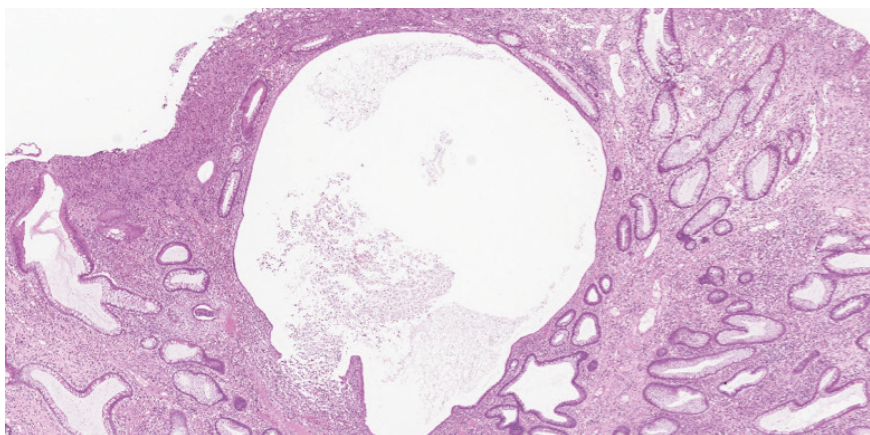


Fig. 2. JPSの大腸病変の組織所見



一部が腺腫となり癌化にいたる例や、腺腫を介さずに直接癌化にいたる例も報告されている<sup>12)</sup>。後者の機序として若年性ポリープの表層のびらんが繰り返し起こり再生細胞の細胞回転を促進し癌化することが考えられる。JPSにおける消化器癌の生涯発症リスクは9~68%と推定されており、大腸癌(発症リスクは35歳までに17~22%, 60歳までに68%, 平均発症年齢34歳)が多いが、*SMAD4* 遺伝子の病的バリエーション例では胃癌(発症リスク30%, 平均発症年齢58歳)が多い<sup>5-7,18)</sup>。その他稀ではあるが小腸癌、膵癌の報告もある。

以上のことから、JPSでは発癌リスクを考慮した定期的なサーベイランスが必要である<sup>6)</sup>。胃と大腸のサーベイランスは12~15歳程度から開始し、JPSに合致するポリープを認めた場合は毎年、認めなかった場合は2~3年毎の全大腸内視鏡検査が推奨される。小腸癌のリスクは低いが、JPSに合致するポリープを認めた場合、小腸出血や蛋白漏出性胃腸症が疑われた場合はバルーン小腸内視鏡やカプセル内視鏡、CT enterographyの施行が推奨される。その他の臓器におけるサーベイランス法として推奨されているものはない。

#### 4) 発端者の血縁者のリスク評価

発端者に*SMAD4* 遺伝子あるいは*BMPRIA* 遺伝子の病的バリエーションが明らかになっている場合は、血縁者に当該バリエーションの有無を調べる遺伝学的検査を考慮する。その際は十分な遺伝カウンセリングが重要である。病因となるバリエーション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血縁者を特定するためにJPSの診断基準を満たすかどうかを評価する。

#### サイドメモ2

■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、JPS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。

#### サイドメモ3

■医療費助成制度

JPSは「若年性ポリポーシス」として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。

#### サイドメモ4

■Cowden症候群/ PTEN過誤腫症候群とJPSの併発例

Cowden症候群/ PTEN過誤腫症候群の原因遺伝子である*PTEN* 遺伝子とJPSの原因遺伝子の一つである*BMPRIA* 遺伝子は、第10番染色体長腕に位置し隣接している。両遺伝子を含む10番染色体の部分欠失では、Cowden症候群/ PTEN過誤腫症候群(Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromeを含む)とJPSの両者を併発する<sup>19)</sup>。診断には、欠失範囲が微細である場合G-band法では検出できないことがあり、マイクロアレイ染色体検査が有用である<sup>19)</sup>。ただし、臨床的な重症度は両遺伝子を含む欠失範囲の大きさにはよらないとの報告がある<sup>20)</sup>。また、10q23.2q23.3領域の体細胞性欠失率が末梢血リンパ球と頬粘膜では低く、結節を伴う甲状腺と結腸ポリープでは高率であった体細胞モザイク例も報告されている<sup>19)</sup>。

#### 文 献

- 1) McColl I, Bussey HJ, Veale AM, et al.: Juvenile polyposis coli. Proc R Soc Med 1964 ; 57 : 896-897.
- 2) Veale AM, McColl I, Bussey HJ, et al.: Juvenile polyposis coli. J Med Genet 1966 ; 3 : 5-16.
- 3) Schreiber IR, Baker M, Amos C, et al.: The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. Am J Gastroenterol 2005 ; 100: 476-490.
- 4) Howe JR, Roth S, Ringold JC, et al.: Mutations in the *SMAD4/DPC4* gene in juvenile polyposis. Science 1998 ; 280 : 1086-1088.
- 5) Howe JR, Bair JL, Sayed MG, et al.: Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. Nat Genet 2001 ; 28 : 184-187.
- 6) Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al.: Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. Dis Colon Rectum 2012 ; 55 : 1038-1043.
- 7) 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.
- 8) Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al.: Germline *SMAD4* or *BMPRIA* mutations and phenotype of juvenile polyposis. Ann Surg Oncol 2002 ; 9 : 901-906.
- 9) Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K, et al. :

Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in *MADH4* mutation carriers than in *BMPRIA* mutation carriers. *Hum Genet* 2002 ; 111 : 108–111.

- 10) Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al.: High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007 ; 44 : 702–709.
- 11) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al.: A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in *MADH4* (*SMAD4*). *Lancet* 2004 ; 363 : 852–859.
- 12) Ishida H, Ishibashi K, Iwama T : Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan. *Surg Today* 2018 ; 48 : 253–263.
- 13) 山本博幸, 小澤俊一郎, 渡邊嘉行, 他 : Juvenile polyposis syndrome (若年性ポリポージス症候群) . *日本臨床* 2015 ; 73 ; 131–135.
- 14) 平山敦大, 菅智明 : 若年性ポリポージス症候群 (JPS) . *臨床画像* 2015 ; 31 : 133–135.
- 15) 鳥谷洋右, 安孫子幸人, 千葉俊美, 他 : 若年性ポリポージスの胃病変. *胃と腸* 2015 ; 50 : 810–813.
- 16) 山口直之, 磯本一, 宿輪三郎, 他 : 過誤腫性ポリポージスの拡大観察. *胃と腸* 2010 ; 45 : 2093–2100.
- 17) van Hattem WA, Brosens LA, Marks SY, et al.: Increased cyclooxygenase-2 expression in juvenile polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 93–97.
- 18) Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM, et al.: Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007 ; 56 : 965–967.
- 19) Golas MM, Auber B, Ripperger T, et al.: Looking for the hidden mutation: Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome caused by constitutional and mosaic 10q23 microdeletions involving *PTEN* and *BMPRIA*. *Am J Med Genet A* 2019 ; 179 : 1383–1389.
- 20) Salviati L, Patricelli M, Guariso G, et al.: Deletion of *PTEN* and *BMPRIA* on chromosome 10q23 is not always associated with juvenile polyposis of infancy. *Am J Hum Genet* 2006 ; 79 : 593–596.

## 2. クリニカルクエストと推奨

### 主CQ1

若年性ポリポージス症候群が疑われる症例における確定診断をどのように行なうか。

### 副CQ1-1

若年性ポリポージス症候群の家族歴のある無症状の症例に、本症の診断のために遺伝学的検査 (発症前診断 (リスク保有者診断) ) または内視鏡検査, 血液検査 (貧血・低アルブミン血症) ・便潜血検査を行なうか? どの検査を、いつ行なうのか?

## CQ1

### 主CQ1

家族歴に加えて消化管出血などの症状を伴い若年性ポリポージス症候群が疑われる症例では、消化管内視鏡検査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

### 副CQ1-1

無症状の症例では、12～15歳に内視鏡検査を実施する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

内視鏡診断によるポリープの診断は、若年性ポリポージス症候群 (Juvenile polyposis syndrome : JPS) の臨床診断基準にあたる、1) 大腸に5個以上の若年性ポリープがある、2) 消化管全体 (2臓器以上) に複数の若年性ポリープがある、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、のいずれか1つを満たすことと定義されている<sup>1)</sup>。つまり、確定診断の観点から上部消化管内視鏡検査と全大腸内視鏡検査は必須であり、生検による病理検索が可能となる。なお、小腸病変の検出には、ビデオカプセル内視鏡、バルーン内視鏡の有効性が報告されている<sup>2)</sup>。

また、検査開始の推奨年齢や検査間隔について、JPSが疑われる症例では、12～15歳に内視鏡検査を施行し、確定診断後は1～2年ごとの定期的な内視鏡検査を推奨すると の提言もある<sup>3)</sup>。

本症の原因として、*SMAD4*や*BMPRIA*の生殖細胞系列の病的バリエーションが関与していると考えられているが、いずれも陽性率は20～30%程度であり<sup>4-7)</sup>、遺伝学的検査は補助的診断と考えるべきである。Kohdaらは、JPSです でに*SMAD4*の生殖細胞系列の病的バリエーションが確認されている症例を対象に次世代シーケンシング (Next Generation Sequencing : NGS) でも簡便に拾い上げできることを報告しており<sup>8)</sup>、今後、JPSが疑われる症例やリスク保有者の確定診断においてはNGSにより*SMAD4*や*BMPRIA*の生殖細胞系列の病的バリエーションを簡便かつ確に診断できることが期待される。*SMAD4*の生殖細胞系列の病的バリエーションと胃病変の頻度や遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT) との関連を報告するものもあった<sup>9,10)</sup>。JPSの胃病変における*SMAD4*の免疫染色に関する検討で、7～8割の症例で発現が消失しておりスクリーニング検査として有効である可能性が報告された<sup>11,12)</sup>。*SMAD4*の生殖細胞系列の病的バリエーションを有する例で様々な合併症 (肺動静脈奇形, 大動脈弓拡張, 蛋白漏出性胃腸症, 免疫不全など) を併発することが報告された<sup>13-15)</sup>。

しかしながら、消化管病変については genotype-phenotype 相関はみられないことから、今のところ JPS と診断した症例における遺伝学的検査の臨床的意義はあまり

ないと考えられた。なお、消化管外病変の genotype-phenotype 相関は CQ-3 を参照いただきたい。

文献

- 1) Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, et al.: Juvenile polyposis. a precancerous condition. *Histopathology* 1988;13:619–630. (RV)
- 2) Honda Y, Sato Y, Yokoyama J, et al.: Familial juvenile polyposis syndrome with a novel *SMAD4* germline mutation. *Clin J Gastroenterol* 2013 ; 6 : 361–367. (CR)
- 3) Haidle JL, Howe JR: Juvenile polyposis syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, (eds). *GeneReviews*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle ; 1993. (OT)
- 4) Jasperson K, Burt RW: The genetics of colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 683–703. (SR)
- 5) Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, et al.: Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 101–110. (SR)
- 6) 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. (CPG)
- 7) Ricci MT, Salemme M, Villanacci V, et al.: The genetics of inherited predispositions to colorectal polyps: a quick guide for clinicians. *Colorectal Dis* 2015 ; 17 : s3–9. (RV)
- 8) Kohda M, Kumamoto K, Eguchi H, et al.: Rapid detection of germline mutations for hereditary gastrointestinal polyposis/cancers using HaloPlex target enrichment and high-throughput sequencing technologies. *Fam Cancer* 2016 ; 15 : 553–562. (CA)
- 9) de Leon MP, Pedroni M, Viel A, et al.: Massive juvenile polyposis of the stomach in a family with *SMAD4* gene mutation. *Fam Cancer* 2018 ; 18 : 165–172. (CR)
- 10) Aytac E, Sulu B, Heald B, et al.: Genotype-defined cancer risk in juvenile polyposis syndrome. *Br J Surg* 2015 ; 102 : 114–118. (CA)
- 11) Gonzalez RS, Adsay V, Graham RP, et al.: Massive gastric juvenile-type polyposis: a clinicopathological analysis of 22 cases. *Histopathology* 2017 ; 70 : 918–928. (CR)
- 12) Lawless ME, Toweill DL, Jewell KD, et al.: Massive gastric juvenile polyposis: a clinicopathologic study using *SMAD4* immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol* 2017 ; 147 : 390–398. (CR)
- 13) Jelsig AM, Topping PM, Kjeldsen AD, et al.: JP-HHT phenotype in Danish patients with *SMAD4* mutations. *Clin Genet* 2016 ; 90 : 55–62. (CA)
- 14) Johansson J, Sahin C, Pestoff R, et al.: A Novel *SMAD4* mutation causing severe juvenile polyposis syndrome with protein losing enteropathy, immunodeficiency, and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Case Rep*

*Gastrointest Med* 2015 : 140616. (CR)

- 15) Wain KE, Ellingson MS, McDonald J, et al.: Appreciating the broad clinical features of *SMAD4* mutation carriers: a multicenter chart review. *Genet Med* 2014 ; 16 : 588–93. (SR)

一般市民向け解説

若年性ポリポージス症候群の確定診断には、若年性ポリープの病理組織学的所見に合致する消化管ポリープの同定が必須となります。よって、若年性ポリポージス症候群が疑われる患者さんでは12～15歳に内視鏡検査を行うことをお奨めしています。一方、若年性ポリポージス症候群と診断された患者さんでは *SMAD4* や *BMPRI1A* 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、病的バリエーションの検出率は低く、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、あるいはポリープ以外の合併症がよりできやすくなるというようなことはなく、それを調べることにより患者さん本人に対する利益は大きくはありません。一方、内視鏡検査で若年性ポリポージス症候群が疑われるもの、若年性ポリポージス症候群の臨床診断基準を満たしていない場合、遺伝学的検査を行うことで確定診断にいたることがあります。また、患者さんの病的バリエーションが分かれば血縁者が若年性ポリポージ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。現在のところ、若年性ポリポージ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。

主CQ2

若年性ポリポージス症候群において消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランス、治療をどのように行なうのが良いか。

副CQ2-1

若年性ポリポージス症候群の消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランスはどのような方法、頻度で行うことが推奨されるか？

副CQ2-2

若年性ポリポージス症候群のポリープにはどのような治療が推奨されるか？（内視鏡治療・外科治療・薬物治療の適応は？）

CQ2

主CQ2

若年性ポリポージス症候群の消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランスには内視鏡検査を行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 1 強い

## 副CQ2-1

ポリープ数や, 胃限局型・大腸限局型などの表現型によって対応は異なるが, 上部・下部消化管内視鏡とも1~3年ごとに行うことを強く推奨する。

エビデンスレベル C

推奨度 1 強い

## 副CQ2-2

1) 治療はポリープ切除やポリープ多発腸管の部分切除を行うことを弱く推奨する。

2) 内科治療無効の鉄欠乏性貧血や低アルブミン血症を呈する胃限局型若年性ポリポージス症候群では, 高率に胃癌が発生すること, 癌の術前の診断が困難であることから予防的胃切除術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

若年性ポリポージス症候群 (Juvenile polyposis syndrome: JPS) の消化管ポリープ及び消化管悪性腫瘍のサーベイランスに関する比較研究の報告はなく, 症例報告や症例集積報告や海外ガイドラインにおける提言などを基に評価をおこなった。

日本人 JPS の報告例を集計した検討から, 胃限局型 JPS では 29% に胃癌が発生し, 大腸限局型 JPS では 26% に大腸癌が発生している。全 JPS の 86% に消化管悪性腫瘍が発生し, 生涯発生リスクは胃癌が 73%, 大腸癌が 51% とされている<sup>1)</sup>。また悪性腫瘍診断時年齢の中央値が胃癌 41 歳 (23~80 歳), 大腸癌 36 歳 (17~80 歳) と比較的若年であることにも注意が必要である。欧米からも同様の結果が報告されており, American College of Gastroenterology の診療ガイドライン<sup>2)</sup> では 12 歳時より毎年のサーベイランスとして下部消化管内視鏡検査と 1~3 年毎の上部消化管内視鏡検査が推奨されている。有症状時にはより早期にサーベイランスを開始すべきであり, SMAD4 遺伝子の病的バリエントを有する JPS では BMPRIA 遺伝子の病的バリエントを有する JPS よりも胃病変が高度であり, 悪性化しやすいことも指摘されている<sup>3)</sup>。

進行癌合併例は手術治療が基本である。5mm 以上のポリープについては内視鏡的に切除することも推奨されているが, ポリープがびまん性に存在する場合, 内視鏡的切除は困難である。また, 内科治療無効の鉄欠乏性貧血や低アルブミン血症を呈する胃限局型 JPS では, 高率に胃癌が発生すること, 癌の術前診断が困難であることから予防的胃切除術を検討すべきである。

薬物療法によるポリープ縮小に関しては, それを支持するエビデンスは存在しない。

## 文献

- 1) Ishida H, Ishibashi K, Iwama T: Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan. Surg Today 2018 ; 48 : 253-263. (CS)

- 2) 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. (CPG)
- 3) Aytac E, Sulu B, Heald B, et al.: Genotype-defined cancer risk in juvenile polyposis syndrome. Br J Surg 2015 ; 102 : 114-118. (CS)

## 一般市民向け解説

若年性ポリポージス症候群では, 消化管悪性腫瘍のなかでも胃がんおよび大腸がんが比較的若年で発生するリスクが高いとされています。そのため, 若年性ポリポージス症候群と確定診断されている患者さんでは, 12 歳頃より年 1 回の下部消化管 (全大腸) 内視鏡検査と 1~3 年毎の上部消化管内視鏡検査を行うことをお奨めしています。ただし, 症状がある場合にはより早期に内視鏡検査による評価を開始することが望ましいです。

若年性ポリポージス症候群でみられるポリープに対する薬物治療はなく, 5mm 以上のポリープでは内視鏡検査で切除することをお奨めしていますが, 多数のポリープを有する患者さんでは全てのポリープを内視鏡検査で切除することは困難です。がんを合併している患者さんではがんの病期に応じた治療が必要となります。また, 胃にびまん性にきわめて多くのポリープが発生し, 鉄欠乏性貧血や低アルブミン血症を伴う患者さんでは胃がんの発生リスクが高いとされ, 予防的胃切除術を検討する必要があるとされる患者さんもいます。

## CQ3

若年性ポリポージス症候群において消化管外病変のサーベイランスと治療はどのように行なうのが良いか?

- 1) 若年性ポリポージス症候群の消化管外病変のサーベイランスのために遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT) の合併の有無は重要な情報であることから, SMAD4 の遺伝学的検査を行うことを弱く推奨する。
  - 2) SMAD4 に生殖細胞系列の病的バリエントを有する若年性ポリポージス症候群では, 心血管系の定期検査を行うことを弱く推奨する。
- エビデンスレベル D  
推奨度 2 弱い

## 解説

若年性ポリポージス症候群 (Juvenile polyposis syndrome: JPS) の合併症として, 悪性腫瘍の発生が重要であり, JPS の全悪性腫瘍の生涯リスク (70 歳まで) は, 日本人を対象とした集計で 86.2% と報告されている<sup>1)</sup>。一方, JPS に合併する消化管外病変として, 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT), 中枢神経疾患, 心血管疾患などがあり, 特に SMAD4 に生殖細胞系列の病的バリエントを有する JPS 症例では HHT が高率に併存する (JPS/HHT 複合) ことが近年明らかになってきた。しかし, そのサーベイランスや治療をどのように

行うべきか明らかではない。そのため、JPSにおいて消化管外病変のサーベイランスと治療はどのように行なうのが良いか？というCQに対して現段階における知見を整理した。

JPSにおける消化管外病変の発生に関して、*SMAD4*に生殖細胞系列の病的バリエントを有するJPS症例では81%<sup>2)</sup>、71% (10/14)<sup>3)</sup>と高率にJPS/HHT複合であり、反対にJPS/HHT複合例では、*SMAD4*の病的バリエントを認めると報告されている<sup>4)</sup>。従って、*SMAD4*の検索はJPSにおけるHHTの合併を推測する上で一部の症例では有用と考えられた。一方で、*SMAD4*に病的バリエントがみられたものの腺腫成分の混在を呈した報告<sup>5)</sup>や、*SMAD4*に病的バリエントがみられなかったとの報告もある<sup>6)</sup>。その他の消化管外病変として、てんかん、発達遅滞、顔貌異常、甲状腺機能低下、関節リウマチ、胆管過誤腫、胆嚢ポリープ、心血管疾患（高血圧、卵円孔開存、心房中隔瘤、脳梗塞）が報告されていた<sup>7,8)</sup>。

*SMAD4*に病的バリエントを有するJPSでは、HHTの一部分症である大動脈病変を認めることが報告され（6/26例: 23%）<sup>9)</sup>、JPSを含む遺伝性消化器がん症候群に関する海外のガイドラインにおいて、1年毎の心血管系の検査が推奨されている<sup>10)</sup>。HHTの予後は概ね良好であるが、心血管病変を認める場合は重篤な合併症がみられる。従って、*SMAD4*に病的バリエントを有するJPSでは、心血管系の定期検査を考慮する。また、JPS/HHT複合におけるHHTの病変として、心大血管病変（大動脈瘤、冠動脈瘤、大動脈拡張、僧帽弁機能不全）、肺血管病変（動静脈奇形（Arteriovenous Malformation: AVM）、頭蓋内血管病変（AVM）、皮膚・鼻粘膜血管病変（鼻出血、血管腫、毛細血管拡張）、肝血管病変（肝動脈拡張、AVM）などが報告されていた。

以上より、JPSの消化管外病変のサーベイランスとして、JPS/HHT複合の検索のための*SMAD4*の遺伝学的検査と、*SMAD4*に病的バリエントを有する場合の心血管系の定期的検査によって得られる情報は、JPSの患者にとって有益と考えられ、検査を行うことの害との報告もなく、行うことを推奨することとした。それ以外のJPSの消化管外病変のサーベイランスについては科学的根拠に乏しく、明確な推奨をすることは困難であった。

しかし、今回の系統的文献検索ではJPSの消化管外病変のサーベイランスに関するRCTや介入研究は皆無で科学的根拠としては乏しく、エビデンスレベルを下げた（エビデンスレベルD）。一方、JPSの消化管外病変の治療についての文献は存在せず、何らかの治療を科学的根拠に基づいて明確に推奨することは困難であった。以上より、今回は若年性ポリポーシスの診断・治療のフローチャートは作成しないこととした。

## 文 献

- 1) Ishida H, Ishibashi K, Iwama T: Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan. *Surg Today* 2018 ; 48 : 253-263. (CS)
- 2) O'Malley M, LaGuardia L, Kalady MF, et al.: The

- prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2012 ; 55 : 886-892. (CS)
- 3) Schwenter F, Faughnan ME, Grading AB, et al.: Juvenile polyposis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, and early onset colorectal cancer in patients with *SMAD4* mutation. *J Gastroenterol* 2012 ; 47 : 795-804. (CR)
- 4) Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, et al.: Overlapping spectra of *SMAD4* mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A* 2010 ; 152A : 333-339. (CR)
- 5) de Leon MP, Pedroni M, Viel A, et al.: Massive juvenile polyposis of the stomach in a family with *SMAD4* gene mutation. *Fam Cancer* 2019 ; 18 : 165-172. (CR)
- 6) Mazzucco S, Benini L, Gallione C, et al.: Juvenile stroke in combined syndrome of hereditary hemorrhagic telangiectasia and juvenile polyposis. *Neurol Sci* 2014 ; 35 : 1315-1318. (CR)
- 7) Bruceta M, De Souza L, Carr Z, et al.: Novel association of juvenile polyposis syndrome with atrial septal aneurysm and patent foramen ovale: a case report. *A A Pract* 2018 ; 10 : 331-334. (CR)
- 8) Schwetz V, Uhrig S, Spuller E, et al.: Manifestations of juvenile polyposis syndrome in *SMAD4* mutation carriers of a kindred. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 24 : 988-994. (CR)
- 9) Heald B, Rigelsky C, Moran R, et al.: Prevalence of thoracic aortopathy in patients with juvenile polyposis syndrome-hereditary hemorrhagic telangiectasia due to *SMAD4*. *Am J Med Genet A* 2015 ; 167A : 1758-1762. (CS)
- 10) 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. (CPG)

## 一般市民向け解説

若年性ポリポーシス症候群では、遺伝性出血性毛細血管拡張症、中枢神経疾患、心血管疾患など消化管以外の疾患を合併する場合があります。特に、遺伝性出血性毛細血管拡張症を合併している患者さんでは大動脈病変を認める場合があり重篤な合併症が出現する可能性もあるため、1年毎の心血管系の検査を行うことをお奨めしています。また、*SMAD4*に病的バリエント（病気が発症する原因となる遺伝子の配列異常）を有する場合には遺伝性出血性毛細血管拡張症の合併がみられるとされることから、その点では*SMAD4*の遺伝学的検査を行う意味があります。ただし、若年性ポリポーシス症候群および遺伝性出血性毛細血管拡張症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。

若年性ポリポーシス症候群に合併する消化管以外の病変のサーベイランスおよび治療法については、強いエビデンスとして推奨される報告はありません。

Takayuki Matsumoto<sup>\*1</sup>, Masami Arai<sup>\*2</sup>, Itaru Iwama<sup>\*3</sup>, Hiroshi Kashida<sup>\*4</sup>, Takahiro Kudo<sup>\*5</sup>, Koichi Koizumi<sup>\*6</sup>, Yasushi Sato<sup>\*7</sup>, Shigeki Sekine<sup>\*8</sup>, Shinji Tanaka<sup>\*9</sup>, Kohji Tanakaya<sup>\*10</sup>, Kazuo Tamura<sup>\*11</sup>, Keiji Hirata<sup>\*12</sup>, Suguru Fukahori<sup>\*13</sup>, Motohiro Esaki<sup>\*14</sup>, Hideki Ishikawa<sup>\*15</sup>, Takeo Iwama<sup>\*16</sup>, Yasushi Okazaki<sup>\*17</sup>, Yutaka Saito<sup>\*18</sup>, Nariaki Matsuura<sup>\*19</sup>, Michihiro Mutoh<sup>\*20</sup>, Naohiro Tomita<sup>\*21</sup>, Takashi Akiyama<sup>\*22</sup>, Toshiki Yamamoto<sup>\*23</sup>, Hideyuki Ishida<sup>\*16</sup>, Yoshiko Nakayama<sup>\*24</sup>

- <sup>\*1</sup> *Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Iwate Medical University*  
<sup>\*2</sup> *Clinical Genetics, Juntendo University Graduate School of Medicine*  
<sup>\*3</sup> *Division of Gastroenterology and Hepatology, Saitama Children's Medical Center*  
<sup>\*4</sup> *Department of Gastroenterology and Hepatology, Kindai University Faculty of Medicine*  
<sup>\*5</sup> *Department of Pediatrics, Juntendo University Faculty of Medicine*  
<sup>\*6</sup> *Department of Gastroenterology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital*  
<sup>\*7</sup> *Department of Community Medicine for Gastroenterology and Oncology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences*  
<sup>\*8</sup> *Division of Diagnostic Pathology, National Cancer Center Hospital*  
<sup>\*9</sup> *Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital*  
<sup>\*10</sup> *Department of Surgery, Iwakuni Clinical Center*  
<sup>\*11</sup> *Division of Genetic Medicine, Master of Science, Graduate School of Science and Engineering Research, Kindai University*  
<sup>\*12</sup> *Department of Surgery I, University of Occupational and Environmental Health*  
<sup>\*13</sup> *Department of pediatric surgery, Kurume university school of medicine*  
<sup>\*14</sup> *Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University*  
<sup>\*15</sup> *Department of Molecular-Targeting Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine · Ishikawa Gastroenterology Clinic*  
<sup>\*16</sup> *Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University*

- <sup>\*17</sup> *Intractable Disease Research Center, Graduate School of Medicine, Juntendo University*  
<sup>\*18</sup> *Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital*  
<sup>\*19</sup> *Osaka International Cancer Institute*  
<sup>\*20</sup> *Department of Molecular-Targeting Prevention, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*  
<sup>\*21</sup> *Cancer Treatment Center, Toyonaka Municipal Hospital*  
<sup>\*22</sup> *Department of Pediatric Surgery, Chuden Hospital*  
<sup>\*23</sup> *Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine*  
<sup>\*24</sup> *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

Juvenile polyposis syndrome (JPS) is a rare disease characterized by multiple hamartomatous polyps within the gastrointestinal tract. It is caused by germline pathogenic variants of the *SMAD4* or *BMPRIA*. Approximately 75% of newly diagnosed cases have an autosomal-dominantly inherited condition, whereas 25% are sporadic without previous history of polyposis in the family pedigree. CS/PHTS may be identified by multigene panel testing in patients with cancer.

JPS is classified into three categories according to phenotypic features of polyp distribution. These include generalized juvenile polyposis, juvenile polyposis coli, and juvenile polyposis of the stomach. Juvenile polyposis of the stomach is caused by germline pathogenic variants of *SMAD4* with a high risk for the development of gastric cancer. Pathogenic variant of *SMAD4* is also associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia-JPS complex, which needs regular survey for cardiovascular system.

The present clinical guidelines explain the principles in the diagnosis and management of JPS, together with three 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** : Juvenile polyposis syndrome, child, adult, *SMAD4*, *BMPRIA*