

表 題 ポイツ・ジェガース症候群における単回の経口的および経肛門的ダブルバルーン小腸内視鏡で到達できなかった小腸ポリープの転帰と内視鏡再施行時期の提案

論文の区分 論文博士

著 者 名 船山 陽平

所 属 自治医科大学 内科学講座 消化器内科学部門

2024年8月15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 専攻科 消化器内科学
職名・氏名 教授 矢野 智則

目次

1. 本研究の背景	3
2. 対象と方法	13
3. 結果	15
4. 考察	21
5. 本研究の結論	25
6. 謝辞	26
7. 参考文献	27

1. 本研究の背景

1-1. ポイツ・ジェガース症候群

ポイツ・ジェガース症候群 (Peutz-Jeghers syndrome : PJS) は食道以外の全消化管に多数の過誤腫性ポリープが発生すること、また口腔内、口唇周囲、手指末梢に色素沈着を伴うことを特徴とする稀な常染色体顕性遺伝疾患である¹⁻⁵。1921年にPeutz氏によってオランダの1家系が提示され、1949年にJeghers氏らによって更に10症例の報告がなされて^{1, 2}、PJSの疾患概念が確立されてきた。2020年に山本氏ら³によって作成された本邦のPJSガイドラインの診断基準を表1として提示する。PJSの有病率は50,000から200,000人に1人であり^{6, 7}、本邦には約600から2,400人の患者がいると推定されている³。PJSの性差を示す報告は見られない。

PJSの関連遺伝子として19番染色体短腕の*STK11*が知られている^{2, 8}。この遺伝子は*LKB1*とも別称され、同遺伝子はSTK11 (Serine/Threonine kinase 11) /LKB1 (Liver kinase B1) タンパクをコードしており、これはセリン・スレオニンキナーゼの一種である^{2, 8}。PJS症例の85%から96%において*STK11*の生殖細胞系列の病的バリエントが認められる⁶一方で、同遺伝子の病的バリエントを伴わないPJS症例も存在している。なお、この遺伝子がどのように消化管ポリープの発生を促すのかという具体的機序は未だ解明されていない。

PJSでは生涯の大半の期間で日常生活を妨げるような自覚症状を伴わずに経過する。しかし、消化管ポリープからの出血が生じると、それが血便や黒色便として認められたり、貧血症状を呈したりすることがある^{6, 9-12}。ポリープから血液とともにタンパク質等の栄養分が漏出したり、多発する消化管ポリープによって摂食からの栄養吸収が妨げられたりして、低栄養状態に至る症例もある¹²。消化管ポリープによって腸管の閉塞や重積をきたすと、それが腹痛や嘔吐といった症状として現れうる^{6, 12-15}。また消化管ポリープに伴う症候とは別に、PJSでは小腸癌、胃癌、大腸癌、膵癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、肺癌等の発生率が一般集団よりも高い^{6, 16-18}ため、定期的な悪性腫瘍サーベイランスが求められる。PJSの小腸癌の予後について確立された知見は乏しいが、PJSの十二指腸癌に対して根治的外科的切除を行ったものの転移再発によって死亡に至った症例の報告^{19, 20}もあり、癌のリスクを軽視することはできないだろう。

1-2. 小腸ポリープによる腸重積の危険性

消化管に発生するPJSのポリープは、特に小腸領域において最も多く認められる。PJS症例のうち、96%から97%で小腸ポリープが見られるが、胃や大腸にポリープを有する症例は24%から79%にとどまると報告されている^{16, 21}。消化管に発生したポリープは、それが粗大であれば、そのポリープが消化管遠位側に

表 1 : PJS の診断基準

A. 症状

1. 口唇, 口腔, 指尖部などに 1~5 mm 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, 若年性ポリポーシス症候群, 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, 遺伝性混合性ポリポーシス症候群, Laugier-Hunziker-Baran 症候群

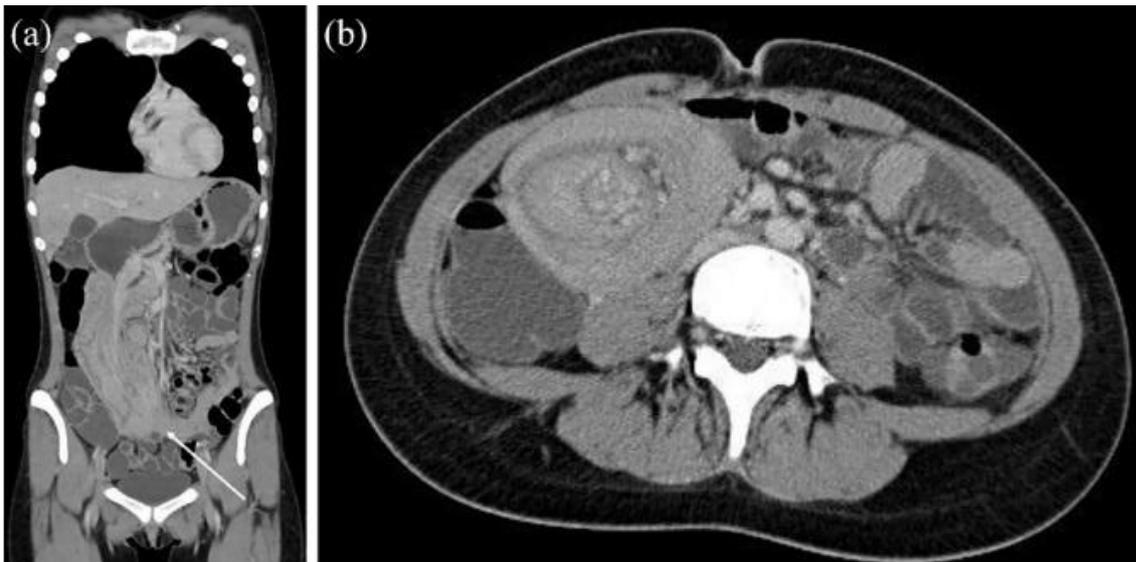
D. 遺伝学的検査

1. *STK11* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーション

< 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

文献 3 : 山本博徳ら. 遺伝性腫瘍 2020 よりレイアウトのみ改変して引用



文献5 : Yohei Funayama, et al. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2024 より引用

図1 : PJS 症例における小腸ポリープによる腸重積

- (a) 冠状断 白矢印はポリープ頭部を示す。
- (b) 水平断

引き込まれることで時に腸重積を引き起こす (図1)⁵。50歳までに90%の症例が腸重積を発症するとされ¹⁶、PJS 症例における腸重積の95%が小腸領域での発生である²²。小腸は管腔が胃や大腸よりも狭いことに加えて、小腸の大部分を占める空腸や回腸は腹腔内での固定が弱いため腸重積が発生しやすく、特に15 mm以上の小腸ポリープは腸重積を誘発する危険性が高いとされる²²。

腸重積は症状をきたすことのないまま自然に解除されることもあるが、重積によって腸管血流が遮断され、重積部の腸管が壊死に至ってしまえば外科的な腸管切除術が必要となる。実際に、腸重積を発症したPJS 症例の93%が外科的治療を要したことが報告されており²²、小腸ポリープによる腸重積はPJSにおいて高頻度に見られる重篤な合併症である。

1-3. ダブルバルーン小腸内視鏡によるポリープ治療の有効性

上下部消化管内視鏡検査で用いられるような一般的な直視型内視鏡の場合、それを深部小腸へ進めようとしても、近位側の腸管が撓んでしまい内視鏡操作が先端部まで伝わらず、また内視鏡長も不足してしまうため、そもそも深部小腸への到達が困難であったり、到達できたとしてもポリープ治療に難渋したりす

る。一方、ダブルバルーン小腸内視鏡 (Double-balloon enteroscopy : DBE 図 2) ではバルーン付きオーバーチューブによって腸管の撓みを抑制することで、内視鏡先端に操作を効率よく伝えることができる²³。

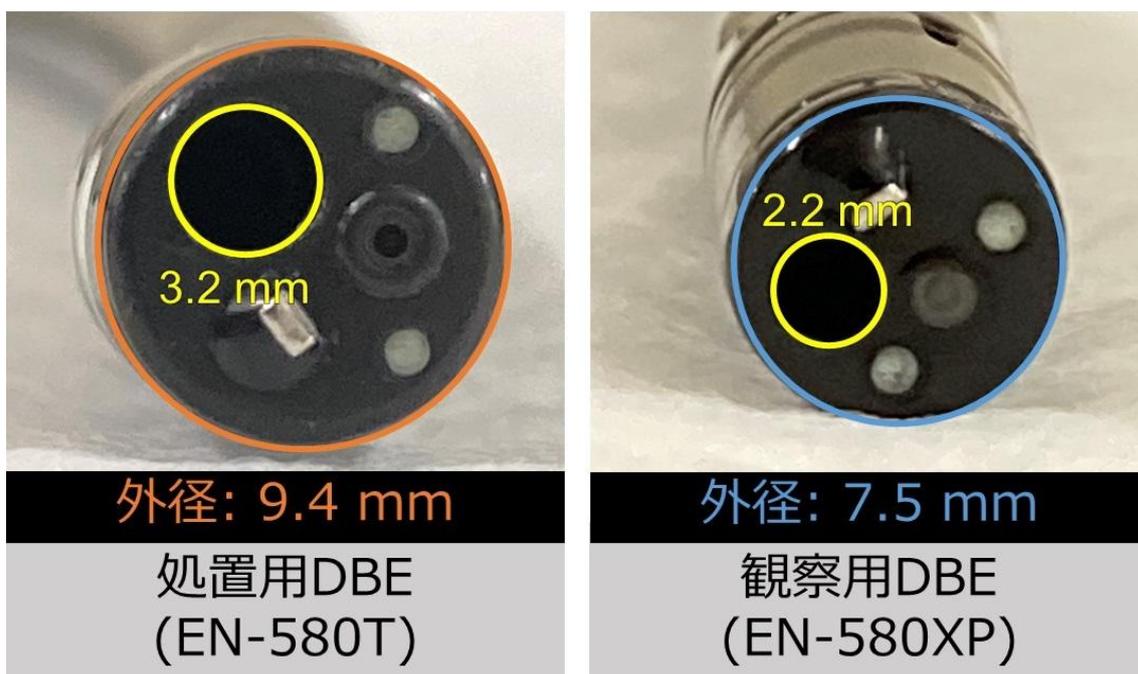


富士フイルム社より無償提供

図 2 : DBE (EN-580T; 富士フイルム社製)

DBE の挿入機序²⁴であるが、まず内視鏡本体を可能な限り腸管遠位側まで挿入してから内視鏡先端のバルーンを膨らませ、内側から腸管を把持する。この状態でオーバーチューブを内視鏡に沿って進めた後にオーバーチューブのバルーンも膨らませて両方のバルーンで腸管を把持し、内視鏡とオーバーチューブを共に引き戻すことで、腸管を近位側に畳み込むように短縮する。この状態から内視鏡先端バルーンのみを脱気して収縮させることで、近位側の腸管が撓むことなく内視鏡を挿入していくことができる。この操作を繰り返すことで腸管の撓みを抑制し、小腸を短縮しながら深部小腸まで到達できる。

DBE は 2003 年より富士フイルム社から市販されており、内視鏡外径と鉗子口径が広く治療処置に適正のある処置用 DBE と、内視鏡外径や鉗子口径が細く挿入性に重点をおいた観察用 DBE に大別される (図 3)^{24, 25}。



文献 25 : Yusuke Ono, et al. Endoscopy 2023 より和訳して引用
 図 3 : 処置用 DBE と観察用 DBE の内視鏡外径および鉗子口径の比較
 黄色円が鉗子口縁である。

DBE に伴う有害事象としては、検査後の嘔気や腹部膨満感、粘膜表層の擦過性変化といった軽度のものから、腸管穿孔、膵炎、消化管出血、誤嚥性肺炎等の重篤なものも存在する²⁶⁻²⁸。膵炎は DBE の経口的挿入で検査時間が長くなると、その発症リスクが高まっていく²⁹。DBE において重篤な有害事象の発生率は 0% から 1.5% とされる²⁶⁻²⁸。なお、術後腸管に対しても DBE の挿入は可能であるが、腸管穿孔の発生率が 1.3% から 7% とやや高い傾向にある^{30, 31} ことには留意する必要がある。

DBE を用いれば PJS の小腸ポリープに対して、胃や大腸におけるポリープと同様に内視鏡的切除が可能となる⁵。生理食塩水等の局所注射の有無に関わらず、金属製スネアで小腸ポリープを拘扼して高周波電流で焼き切る切除術は既に世界的に広く行われている³²⁻³⁶。しかし、このような従来のポリープ切除術では意図せず腸管筋層をスネアに巻き込んだまま通電すると小腸穿孔を引き起こしてしまう。また、通電に伴う周囲組織傷害のため遅発的に腸管穿孔や術後出血が起きる危険性も伴う。対して、近年では通電に伴うこれらの危険性を回避する方法として、非通電的に内視鏡的ポリープ切除を行う手法が提唱されている。この手法は阻血的ポリープ切除術 (Endoscopic ischemic polypectomy) と称され、クリ

ップ（図4）もしくは留置スネア（図5）を用いてポリープの茎部を絞扼し、阻血状態に陥らせることでポリープを壊死脱落させるものである^{37, 38}。従来のポリープ切除術と比較すると、阻血的ポリープ切除術ではクリップや留置スネアの操作のみで済むことから手技的難度が低く、そのため深部小腸のような内視鏡操作性の低下しやすい領域でも処置を行いやすいという利点もある。阻血的ポリープ切除術を用いると、従来のポリープ切除術よりも内視鏡検査当たりで多くのポリープを切除することができ、腸管穿孔や遅発性出血等の有害事象も少ないことが示されている³⁸。

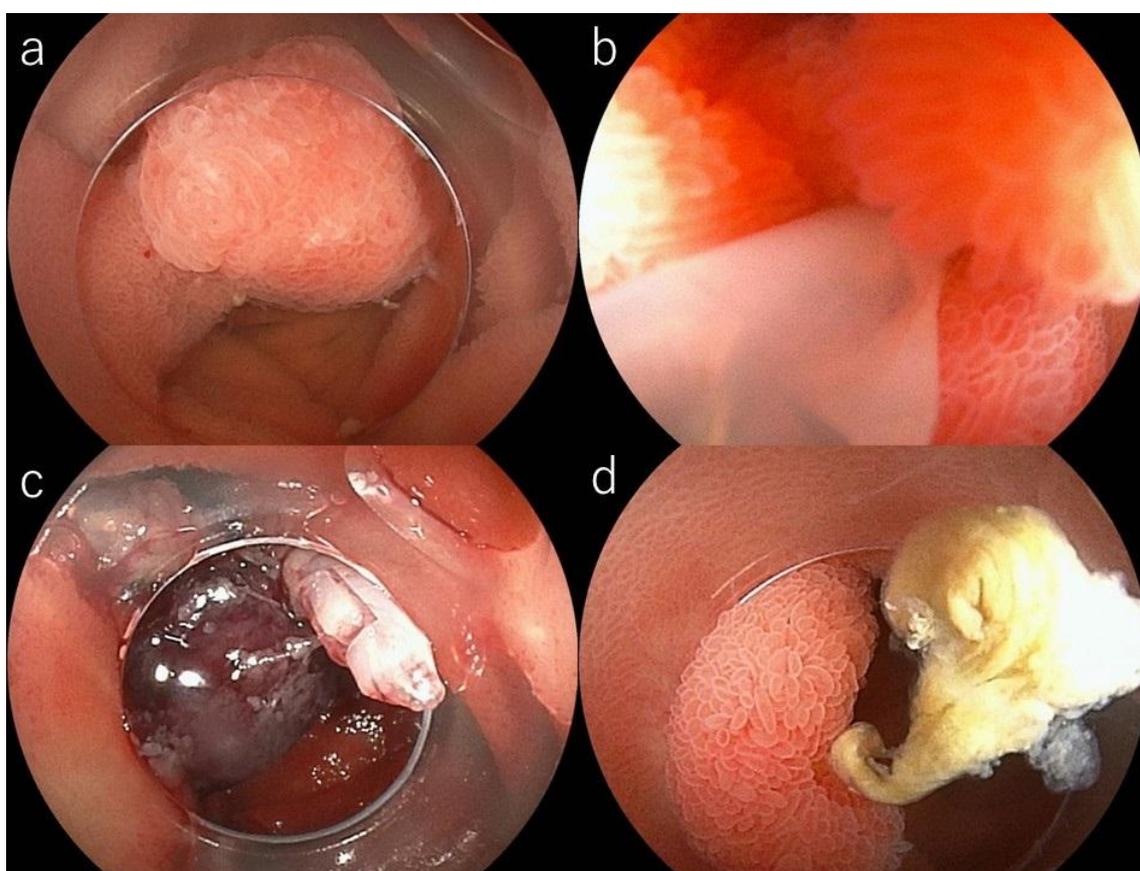


図4：クリップを用いた阻血的ポリープ切除術

- a 治療前の小腸ポリープ
- b クリップによるポリープ茎部の絞扼
- c 阻血され暗紫色に変性したポリープ
- d 完全壊死し萎縮して淡黄色となったポリープ（治療から3日後）

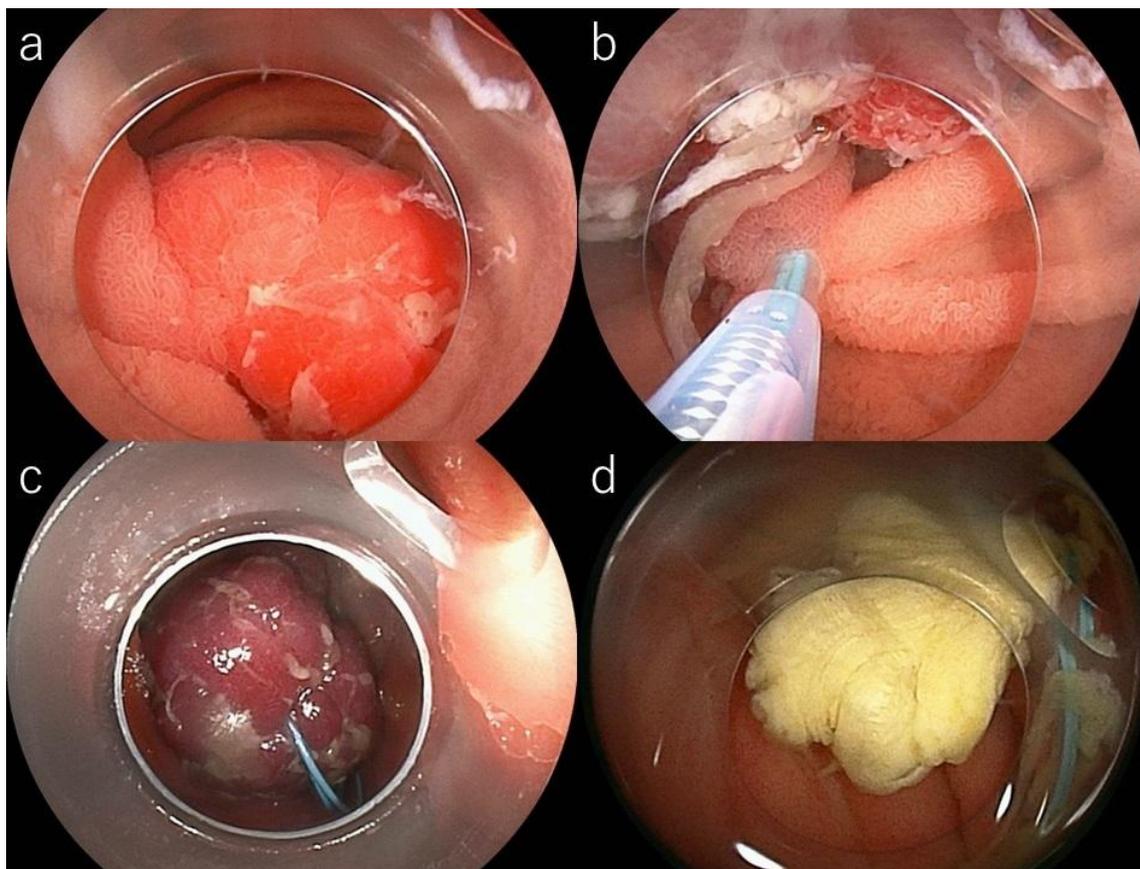
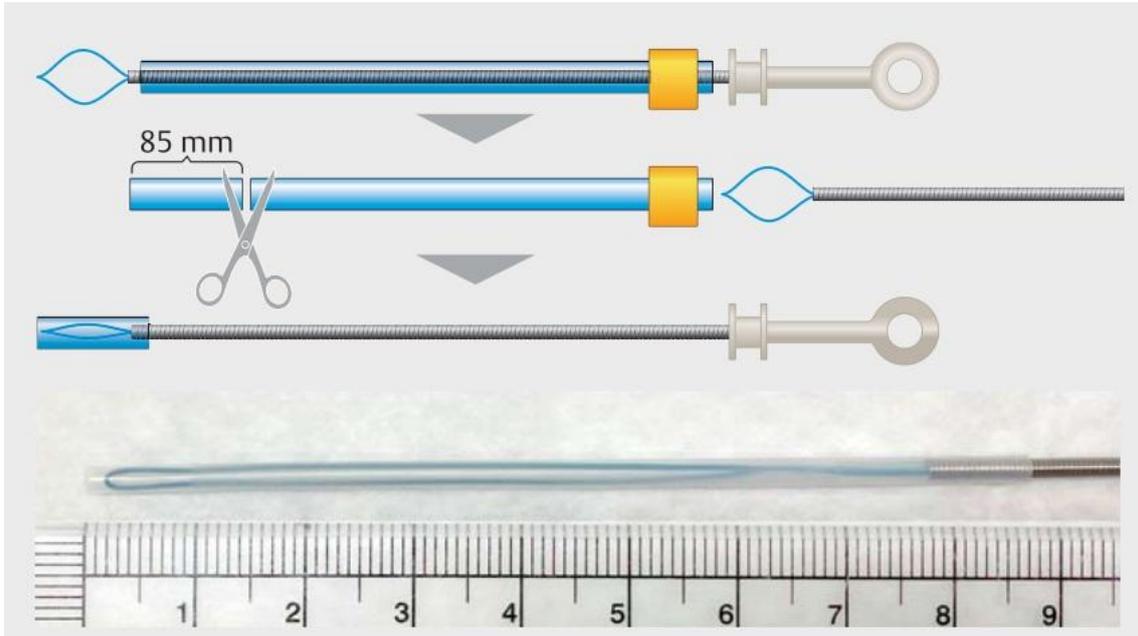


図 5：留置スネアを用いた阻血的ポリープ切除術

- a 治療前の小腸ポリープ
- b 留置スネアによるポリープ茎部の絞扼
- c 阻血され暗紫色に変性したポリープ
- d 完全壊死し萎縮して淡黄色となったポリープ（治療から 3 日後）

ポリポシス疾患である PJS では小腸ポリープを切除したとしても、また他の小腸部位にポリープが新規に出現してしまうものの、定期的に内視鏡治療を繰り返していくことで腸重積の発生を抑制し、長期的な臨床経過においてもポリープの総数を減少させられることが報告されている^{32, 37}。

なお、EN-580XP のような観察用 DBE では鉗子口径が 2.2 mm と小さいことから一般的なクリップ装置や留置スネア装置を通すことはできないが、オリンパス社製 Disposable 留置スネアの HX400U-30 の外筒を外して細径化させることで（図 6）、締め直しはできなくなってしまうものの、EN-580XP の小さな鉗子口を通過させることが可能となり、観察用 DBE でも阻血的ポリープ切除術が可能となる²⁵。



文献 25 : Yusuke Ono, et al. Endoscopy 2023 より引用

図 6 : 留置スネア (HX400U-30; オリンパス社製) の細径化

1-4. 内視鏡挿入時の視野確保法

腸管に内容物のない生理的な状況下では腸管は虚脱状態にあるため、内視鏡検査の際に良好な視野を確保するためには、腸管内に透光性のある物質を注入して腸管を拡張させる必要がある。上部消化管内視鏡による観察検査では一般的に空気が用いられている。空気より費用がかさむものの、二酸化炭素 (Carbon dioxide : CO₂) を送気して腸管を拡張させ、視野確保を行う方法も存在する。腸管内に注入した CO₂ は空気よりも急速に体内に吸収され呼気から排出されていくので腹部膨満感等の被検者の苦痛を軽減することができ、内視鏡の挿入性を低下させる腸管の過伸展も生じにくくなるため、下部消化管内視鏡による観察検査では主に CO₂ 送気が用いられている。DBE においては CO₂ 送気による視野確保を用いて挿入操作を行うと、空気を用いた場合よりも、内視鏡を小腸の深くまで挿入させることが可能となる³⁹。

空気や CO₂ はいずれも気体であるが、腸管内のガスや腸液を吸引して透明な水を注入することで視野を確保する水置換法という手法も存在する。この手法を用いることで CO₂ 送気よりも更に腸管の過伸展が起こりにくくなり、腸管の短縮効率も良くなる。CO₂ 送気より水置換法による視野確保法を用いた方が小腸深部まで挿入できることが報告されており⁴⁰、特に腸管内を吸引によって完全に虚脱

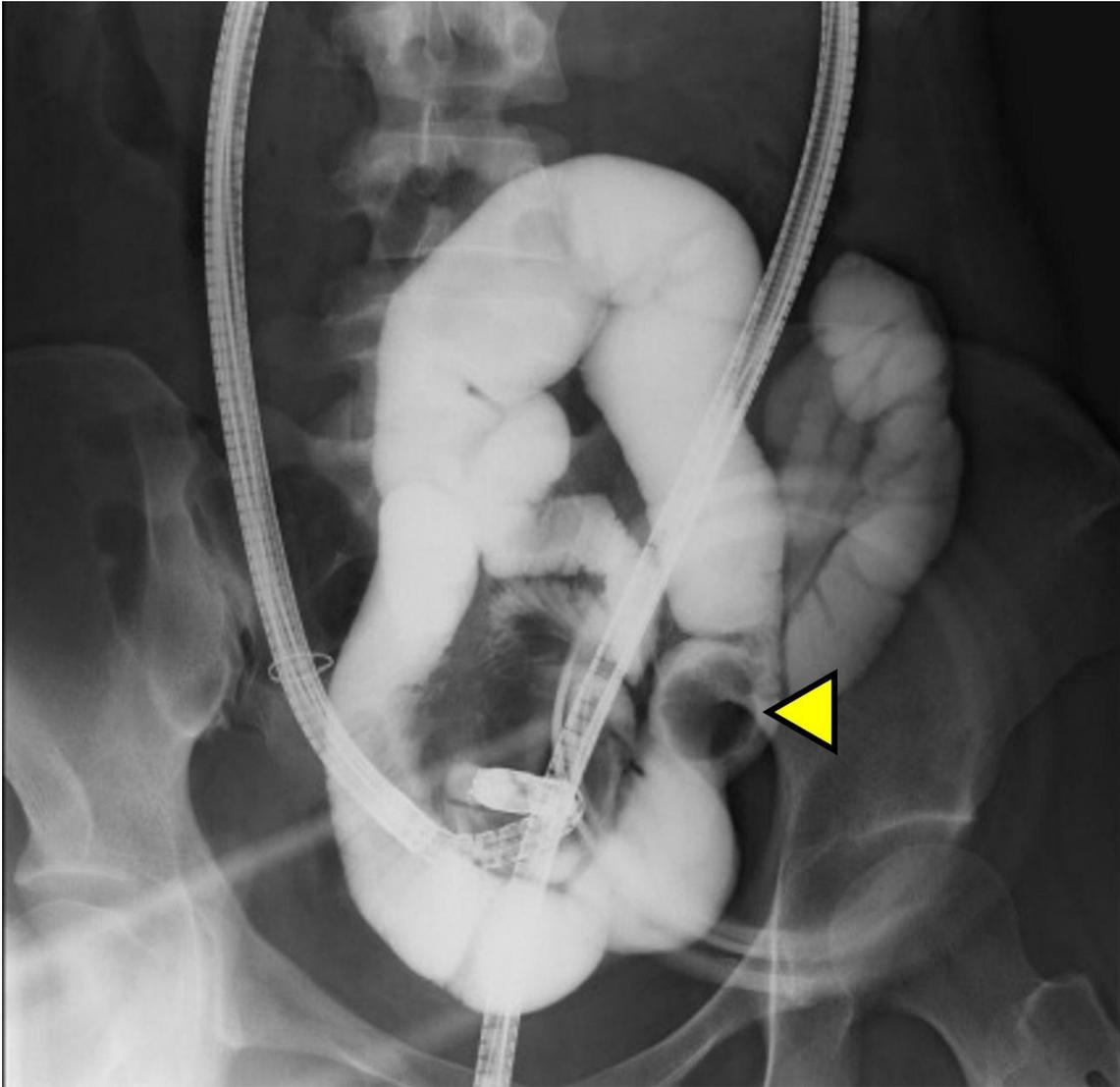
させつつ、内視鏡レンズ洗浄用の送水機構で最小量の水を注入する手法は最小限水置換法 (Minimal water-exchange method) と称される^{41, 42}。

1-5. ダブルバルーン小腸内視鏡による腸管造影

DBE は有力な小腸検査手法であるものの、DBE を経口的および経肛門的に挿入しても、腸管外の癒着性変化等によって必ずしも小腸全域に到達できるとは限らない。DBE で小腸全域を観察できなかった場合には DBE の到達できた小腸最深部において、DBE の鉗子口を通して腸管造影剤を注入することにより、内視鏡では到達できない範囲の小腸ポリープも X 線透視画像に描出できる (図 7)⁴。この際、DBE の先端バルーンを拡張したままの状態では造影剤を注入していくことで、造影剤が逆流することなく広範囲の腸管を描出することができる。また、一定量の造影剤を注入した後に透明な水を注入していくことで、腸管造影剤をより遠位に押し流しながら近位側の腸管を透明化させられるため、造影腸管が重なることなく、遠位側の腸管を鮮明に描出することができる。

1-6. 本研究の目的

前述の通り、PJS においては 50 歳までに 90% の症例が腸重積を経験し¹⁶、腸重積の 95% が小腸におけるものであり²²、定期的に DBE によるポリープ切除治療を繰り返すことで腸重積を抑制することができる^{32, 37}。しかし、DBE を経口的および経肛門的に挿入しても小腸全域に到達できないことがある。DBE で到達できず腸管造影で認められた小腸ポリープについては、腸重積発症の有無を含めて、その転帰はこれまで明らかにされていなかった。そのため、本研究では PJS における単回の経口的および経肛門的 DBE では到達できなかった小腸ポリープの転帰を後方視的に明らかにし、内視鏡再施行時期を提案することを目的とした。



文献4 : Yohei Funayama, et al. Endoscopy International
Open 2023 より引用

図7 : DBEによる腸管造影での小腸ポリープの描出
黄矢印はポリープを示す。

2. 対象と方法

2-1. 研究対象の症例および小腸ポリープ

2006年5月から2022年4月までの16年間に自治医科大学附属病院でDBEを施行されたPJS症例の診療録から後方視的に臨床情報および関連する内視鏡画像と腸管造影画像を取得した。

本研究では単回の経口のおよび経肛門的DBEでは到達できなかった小腸領域に腸管造影で小腸ポリープが描出された全てのPJS症例を対象とした。該当する小腸ポリープの径が診療録に記載されていない場合、ポリープ径は腸管造影画像から測定した。

本研究は後方視的観察研究に該当し、自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を取得した（臨附22-040）。

2-2. 検査手法

DBEには処置用DBE（EN-580T、EN-450T5/W、EI-580BT、EC-450BI5；富士フィルム社製）もしくは観察用DBE（EN-580XP、EN-450P5/20；富士フィルム社製）を使用した。オーバーチューブについては、EN-580TもしくはEN-450T5/Wを用いる場合にはTS-13140（富士フィルム社製）もしくはTS-1314B（富士フィルム社製）を、EI-580BTもしくはEC-450BI5を用いる場合にはTS-13101（富士フィルム社製）を、EN-580XPを用いる場合にはTS-1114B（富士フィルム社製）を、EN-450P5/20を用いる場合にはTS-12140（富士フィルム社製）をそれぞれ使用した。

内視鏡検査時には内視鏡先端に透明フード（D201-10704；オリンパス社製）を装着し、CO₂送気もしくは最小限水置換法で視野確保を行った。

DBEは原則としてミダゾラムもしくはフルニトラゼパムとペチジンの併用による意識下鎮静状態で施行した。外科的補助下に内視鏡を行う場合には全身麻酔を用いた。

DBEによる腸管造影の際には、腸管造影剤としてメグルミンアミドトリゾエートナトリウム水溶液（76 mg/200 mL）を使用した。

DBEによる阻血的ポリープ切除術の際にはクリップ（TM090、TM135；カネカ社製、HX-610-090L；オリンパス社製）、もしくは、留置スネア（MAJ-254、MAJ-340、HX400U-30；オリンパス社製）を用いた。

従来のポリープ切除術の場合、DBE施行医の臨床的判断によって切除した小腸ポリープの回収を行うか否かが決定された。回収した小腸ポリープについては病理学的評価を行い、回収の必要が無いと判断された小腸ポリープについては腸管内に放置した。阻血的ポリープ切除術の場合は、その手技特性からポリープ検体の回収は不可能であった。

経肛門的 DBE 施行前の腸管前処置にはポリエチレングリコール電解質溶液を用いた。

2-3. 研究対象期間

各症例の観察開始時点を単回の経口のおよび経肛門的 DBE で到達できなかった小腸ポリープが DBE による腸管造影で描出された時とした。各症例の観察終了時点は小腸ポリープによって有症候性の腸重積が誘発された時、観察開始時よりも後に施行された DBE もしくは外科的補助による内視鏡によって当該の小腸ポリープが切除された時、2006 年 5 月から 2022 年 4 月までの期間における最終の診療録記載時のうち、最も時期の早いものとした。

対象基準に合致する小腸ポリープを異時的に有する症例においては、症例の観察期間を累積した。

2-4. 除外基準

対象基準に該当する小腸ポリープを指摘されてから、腸閉塞や内視鏡的切除に至らず、かつ、最後の診療録記載時点までが 10 日未満であった場合、そのポリープは本研究から除外した。DBE による腸管造影画像において小腸ポリープによる透亮像が不明瞭な場合や、腸管造影画像にて透亮像が疑われたものの以降の DBE でポリープの存在が否定されたものは除外した。また、腸管造影画像において 5 mm 未満の透亮像は気泡等との判別が困難であり除外した。

2-5. 検討項目

対象の背景、年毎の対象症例数、症例毎の転帰、小腸ポリープ毎の転帰、内視鏡的ポリープ切除手法、切除された小腸ポリープの病理学的所見、15 mm 以上の小腸ポリープと 15 mm 未満の小腸ポリープの観察期間および転帰の比較、DBE 到達時と非到達時における内視鏡機種と視野確保法につき、後方視的に検討した。

2-6. 統計学的解析手法

15 mm 以上の小腸ポリープと 15 mm 未満の小腸ポリープの観察期間や転帰を比較する際に、中央値の比較には両側 Mann-Whitney U 検定を、平均値の比較には両側 unpaired t 検定を、転帰項目の割合の比較には Fisher の正確検定を用い、有意確率を算出した。これらの統計学的解析には EZR⁴³ ソフトウェアバージョン 1.61（自治医科大学附属さいたま医療センター）を用いた。

3. 結果

3-1. 症例および小腸ポリープの背景

2006年5月から2022年4月までに自治医科大学附属病院で74例のPJS症例がDBEを施行された。

本研究においては13例のPJS症例、27個の小腸ポリープが対象となった。対象症例のフローチャートを図8に、患者背景を表2に、年毎の対象症例数を図9に提示した。本研究の観察開始時以前に腸重積の既往を有するPJS症例は9例であった。対象となったPJS症例の全例で該当する小腸ポリープの指摘以前からの腸管外癒着があり、12例は開腹手術によるもので、1例は以前の内視鏡的ポリープ切除時に発生し保存的治療で軽快に至った回腸の微小穿孔によるものであった。対象のポリープ径の中央値は10 mmであった。観察期間の中央値は症例毎、小腸ポリープ毎ともに14ヵ月（3ヶ月～91ヶ月）であった。

3-2. 単回の経口のおよび経肛門的ダブルバルーン小腸内視鏡検査では到達できなかった小腸ポリープの症例毎およびポリープ毎の転帰と内視鏡的ポリープ切除手法および病理学的所見

本研究の観察期間中に小腸ポリープによって有症候性の腸重積が誘発された症例は存在しなかった。無症候性の画像的腸重積がコンピュータ断層写真で確認された症例が1例のみ存在したが、同症例は侵襲的な治療を要することなく、自然に解除された。

本研究の対象となった13症例の転帰を表3に提示した。対象ポリープを全て切除できたのは10例で、うち8例（62%）はDBE再施行により切除され、2例（15%）は外科的補助下の内視鏡により切除された。対象ポリープを切除できずに経過観察となったのは2例（15%）であった。DBE再施行により対象ポリープ1病変のみ切除されたが、3病変は残存したまま経過観察となったのが1例（8%）であった。外科的補助下の内視鏡で小腸ポリープが切除された症例は、2008年および2009年の2例であった。2008年の症例では内視鏡を挿入した状態で外科的腹腔鏡により内視鏡挿入の妨げとなっている腸管外癒着のみを選択的に剥離して内視鏡を該当する小腸ポリープまで進め、内視鏡的にポリープ切除が行われた。2009年の症例では当初は腹腔鏡下癒着剥離術が試みられたものの、高度の癒着のため開腹手術に変更となった。

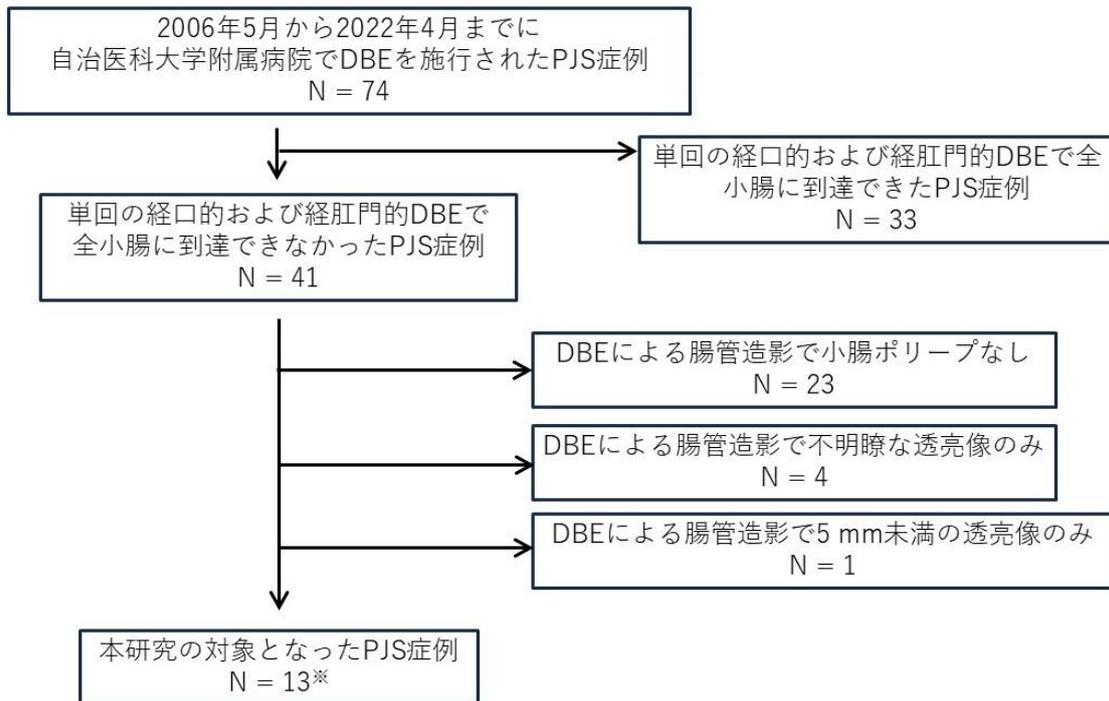
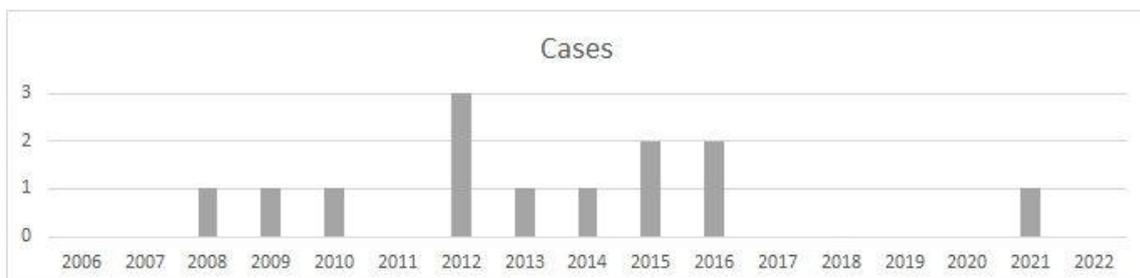


図 8 : 本研究における対象症例のフローチャート

*対象基準に該当する小腸ポリープと、腸閉塞や内視鏡的切除に至らずに最後の診療録記載時点までが 10 日未満であった小腸ポリープを有する症例が 1 例あり、同症例については該当するポリープのみを対象とし、後者のポリープは除外した。また、対象基準に該当する小腸ポリープと、DBE による腸管造影画像でポリープが疑われたものの以降の DBE でポリープの存在が否定された透亮像を有する症例が 1 例あり、同症例については該当するポリープのみを対象とし、後者の透亮像は除外した。



文献 4 : Yohei Funayama, et al. Endoscopy International Open 2023 より引用

図 9 : 本研究における年毎の対象症例数

表 2：本研究の症例背景

性別	男性	6 (46%)	
	女性	7 (54%)	
腸重積の既往歴	あり	9 (69%)	
	なし	1 (8%)	
	不明	3 (23%)	
腸管外癒着	あり	13 (100%)	
	開腹手術の影響	12 (92%)	
	医原性微小穿孔後	1 (8%)	
	なし	0 (0%)	
対象ポリープを複数有する症例数		7 (54%)	
対象ポリープの初回指摘時年齢 (歳)	中央値	30	
	範囲	16-60	
	平均値	33.9	
	標準偏差	14.0	
対象ポリープ毎の指摘時年齢 (歳)	中央値	33	
	範囲	16-66	
	平均値	38.1	
	標準偏差	15.2	
ポリープ径 (mm)	中央値	10	
	範囲	5-30	
	平均値	13.9	
	標準偏差	6.53	
観察期間 (月)	範囲	3-91	
	症例毎	中央値	14
		平均値	28.8
		標準偏差	27.2
	ポリープ毎	中央値	14
		平均値	18.9
		標準偏差	18.5

表 3：症例毎の転帰

有症候性腸重積を発症した症例	0 (0%)
対象ポリープを全て切除できた症例	10 (77%)
DBE 再施行で対象ポリープを切除できた症例	8 (62%)
外科的補助下の内視鏡で切除できた症例	2 (15%)
対象ポリープを切除できず経過観察した症例	2 (15%)
DBE 再施行で 1 病変切除し 3 病変は経過観察した症例	1 (8%)

小腸ポリープ毎の転帰を表 4 に提示した。対象となった小腸ポリープ 27 病変のうち、14 病変 (52%) は DBE 再施行で切除された。外科的補助下の内視鏡で切除された小腸ポリープは 6 病変 (22%) であった。内視鏡的切除に至らずに経過観察となった小腸ポリープは 7 病変 (26%) であった。なお、DBE 再施行で切除された 14 病変にはいずれも阻血的ポリープ切除術が用いられ、外科的補助下の内視鏡で切除された 6 病変には従来のポリープ切除術が行われていた。本研究において、回収された小腸ポリープは 1 病変のみであった。同病変は DBE 施行医の判断でポリープ径が 25 mm と比較的大きかったことを理由に回収され、病理学的評価では悪性成分を含まない過誤腫性ポリープであった。

表 4：ポリープ毎の転帰

有症候性腸重積を誘発したポリープ	0 (0%)
DBE 再施行で切除されたポリープ	14 (52%)
外科的補助下の内視鏡で切除されたポリープ	6 (22%)
開腹に移行しての癒着剥離術補助下	3 (11%)
腹腔鏡での選択的癒着剥離術補助下	3 (11%)
切除されないまま経過観察されたポリープ	7 (26%)

3-3. 15 mm 以上の小腸ポリープと 15 mm 未満の小腸ポリープの比較

15 mm 以上の対象ポリープは 11 病変/8 症例であった。15 mm 以上の小腸ポリープに限定した場合、それらのポリープ径の中央値は 20 mm であり、観察期間の中央値は 14 ヶ月、平均観察期間は 20.2 ヶ月であった。ポリープ切除が行われずに経過観察された 15 mm 以上の小腸ポリープを有する PJS 症例は 3 例であり、これらの小腸ポリープの平均観察期間は 35 ヶ月であった。

15 mm 未満の小腸ポリープについては、観察期間の中央値が 12.5 ヶ月、平均値が 18 ヶ月であった。

表 5 に提示した通り、15 mm 以上の小腸ポリープと 15 mm 未満の小腸ポリープで、観察期間や転帰の割合に有意な差を認めなかった。

表 5 : 15 mm 以上の小腸ポリープと 15 mm 未満の小腸ポリープの比較

	15 mm 以上	15 mm 未満	有意確率
ポリープ数	11	16	
ポリープ径 (mm)			
中央値	20	10	<0.001
範囲	15-30	5-10	
平均値	20.9	9.06	<0.001
標準偏差	4.17	1.71	
観察期間 (月)			
中央値	14	12.5	>0.99
範囲	6-91	3-60	
平均値	20.2	18.0	0.77
標準偏差	23.3	14.2	
転帰			
ポリープ切除	8 (73%)	12 (75%)	>0.99
DBE 再施行	5 (45%)	9 (56%)	0.70
外科的補助下の内視鏡	3 (27%)	3 (19%)	0.66
切除されないまま経過観察	3 (27%)	4 (25%)	>0.99

3-4. 到達時と非到達時における内視鏡機種と視野確保法

DBE 再施行によって切除することができた小腸ポリープ 14 病変につき、到達できた際の DBE 機種と視野確保法を表 6 に提示した。7 病変（50%）では処置用 DBE で到達しており、残りの 7 病変（50%）では観察用 DBE で到達していた。

処置用 DBE で到達した 7 病変の小腸ポリープのうち、2 病変では視野確保法を CO₂ 送気から最小限水置換法に変更して到達していた。処置用 DBE で到達した残りの 5 病変では視野確保の方法に変更なく、3 病変は到達時も非到達時も最小限水置換法であり、2 病変は CO₂ 送気であった。

表 6：到達時と非到達時における内視鏡機種と視野確保法

	処置用 DBE	観察用 DBE
非到達時		
最小限水置換法	10	0
CO ₂ 送気	4	0
到達時		
最小限水置換法	5	7
CO ₂ 送気	2	0

4. 考察

我々の知る限り、これまでに PJS における単回の経口のおよび経肛門的 DBE で到達できなかった小腸ポリープの転帰を明らかにした文献的報告はなく、本研究は新規性を有するものと考えられる。

これらの小腸ポリープは観察期間中央値からの推測を基に、検出されてから 1 年程度であれば有症候性の腸重積を引き起こす可能性が低いことが考えられた。PJS では特に 15 mm 以上の小腸ポリープが腸重積を引き起こしやすいとされているが²²、本研究では 15 mm 以上の小腸ポリープ 11 病変が中央値で 14 ヶ月、平均値で 20.2 ヶ月の観察期間（6 ヶ月～91 ヶ月）で有症候性の腸重積を発症することはなかった。PJS において小腸領域の腸重積が多い理由として、そもそも小腸領域にポリープが発生しやすいこと^{16, 21}に加えて、胃や大腸と異なり、小腸はポリープの大きさに比して内腔が狭く、また腹腔内での固定性が乏しいため、蠕動で運ばれるポリープに引っ張られて腸管壁が肛門側に引き込まれやすいことが考えられる。しかし、外科的手術等の影響で腸管外癒着を有する症例においては、癒着によって腸管が固定化・硬直化するため DBE の挿入が困難になってしまう⁴⁴一方で、この腸管外癒着により小腸ポリープと腸管壁が肛門側に引き込まれることが物理的に妨げられ、腸重積の発症が抑制されていると考えられる。本研究の対象となった症例を除き、2006 年 5 月から 2022 年 4 月までに自治医科大学附属病院で DBE を施行された PJS 症例で腹部手術歴を有するものは 48 例で、その中で腹部手術よりも後に腸重積を発症した経験があった症例は 18 例、頻度は 37.5%であり、本研究の対象となった PJS 症例が観察期間中に有症候性の腸重積を引き起こさなかったこととは対照的であった。

PJS の小腸ポリープに対しては、腸重積等の合併症予防のため切除治療を行うことが推奨されている³。本研究では単回の経口のおよび経肛門的 DBE で到達できなかった小腸ポリープであっても、DBE を再施行することによって半数以上で内視鏡的にそのポリープに到達し、治療することができていた。つまり、内視鏡機種や視野確保法の変更などの工夫によって DBE 再施行による小腸ポリープへの到達率は相応に高く、PJS 症例において単回の DBE で到達できなかった小腸ポリープが存在する場合、外科的手術介入による侵襲を回避するために、DBE を再実施することが妥当な方針であると考えられる。また、これらの小腸ポリープは本研究において中央値 14 ヶ月の観察期間中に有症候性の腸重積を誘発しなかったため、DBE 再施行の時期をポリープ指摘から 1 年程度後まで空けられる可能性が示唆される。一般に PJS 症例では 1 年から 3 年毎の小腸サーベイランスが推奨されている³が、単回の DBE で到達できなかった小腸ポリープに対する再施行の DBE を 1 年程度後とすることで、この DBE 再施行の際に単に残存小腸ポリープへの到達を図るだけでなく、通常の小腸サーベイランスを兼ねて行うことが

できるため、対象の PJS 症例における DBE 被験数を増加させないことも見込めるだろう。なお、本研究では観察期間中に有症候性の腸重積を起こした症例は 1 例もなく、また、15 mm 以上、かつ、切除されずに経過観察となっていた小腸ポリープ 3 病変に限定した場合は、この 3 病変の小腸ポリープの平均観察期間が 35 カ月（7 ヶ月～91 ヶ月）であったことから、多数例での前方視的検証が必要ではあるが、更に DBE 検査間隔を伸ばせる可能性も予測された。

本研究結果から単回の DBE では到達しなかった小腸ポリープに対して、DBE 再施行では到達できる可能性が十分にあることが示唆されている。一般に、観察用 DBE は処置用 DBE よりも内視鏡を深くまで挿入することができ⁴⁴、CO₂送気より水置換法による視野確保法を用いた方が深部挿入に優れると報告されている⁴⁰。本研究においても DBE の到達時と非到達時を比較すると、到達時で観察用 DBE や最小限水置換法が用いられている割合が多い傾向にあり、腸管外癒着を伴う PJS 症例においても観察用 DBE や最小限水置換法を用いることが同様に DBE 深部挿入に有利に働いた可能性がある。自治医科大学附属病院では、現在は最小限水置換法での DBE が行われているが、以前には CO₂送気での DBE が行われており、内視鏡医によってその切り替え時期が様々だったため、本研究には CO₂送気による DBE が行われた PJS 症例も含まれている。なお、本研究の PJS 症例の 1 例のみで処置用 DBE の EC-450BI5 から処置用 DBE の EN-580T への変更で小腸ポリープに到達していた。EN-580T は EC-450BI5 より内視鏡本体が約 50 cm 長いため、この症例では内視鏡長の変更自体が到達に有効であった可能性が考えられる。

本研究では単回の経口的および経肛門的 DBE で到達できなかったものの、非到達時と同じ DBE 機種および視野確保法での DBE 再施行で到達できていた小腸ポリープも複数存在していた。本研究においては非到達時と到達時で DBE 機種や視野確保法に差異のなかった症例のいずれにおいても、到達時のみならず、非到達時も DBE 熟練医が主体的に内視鏡挿入操作を行っていたが、熟練医であっても経時的な DBE 施行経験の蓄積により挿入技量が上達したために到達に至った可能性が考えられる。また、筆者の個人的経験として被検者の腹腔内状況、内視鏡施行医の技量、内視鏡機種、視野確保法によらず、内視鏡の挿入難度が変動することを時折経験するが、腸管外癒着を伴う PJS 症例における DBE でもこのような挿入難度の自然変動が生じている可能性も否定できない。ただし、内視鏡医の技量が主因であるのか、挿入難度の自然変動であるのか、あるいは、DBE の到達に寄与する何らかの隠れた要因があるのかについては、本研究結果からは断じることが困難であった。なお、下部消化管内視鏡検査における文献⁴⁵ではあるが、全大腸観察が行えなかった症例に対して、内視鏡機種に変更がなくても内視鏡再検で盲腸まで到達できた症例が存在したことが報告されており、これも内視鏡医の技量が影響している可能性があるため十分な根拠とは言えないが、

同等の内視鏡機種を使用して内視鏡検査を再施行することに一定の妥当性があるのかもしれない。

PJS では食道を含む全消化管、膵臓、乳房、子宮、卵巣、肺等の発癌率が一般集団よりも高いことが知られていることから^{6, 16-18}、DBE を繰り返しても到達できない小腸ポリープを有する症例において、他臓器癌の出現等の別の理由で外科的開腹手術が必要になるまで、その小腸ポリープを注意深く経過観察し、何らかの外科的手術を要することになった際に同時に外科的に小腸ポリープを切除する、あるいは、腹部手術中に外科的補助による内視鏡でポリープを切除することで、生涯における開腹手術の必要数を減らすことが見込めるかもしれない。横行結腸癌と小腸ポリープを同時に外科的切除した症例報告⁴⁶があり、特に消化管癌に対する開腹手術の場合は、同時の小腸ポリープ治療が見込みやすい可能性がある。しかし、他臓器癌と小腸ポリープの同時治療について確立された推奨はないため、症例毎にメリットとデメリットを集学的に考慮して、その是非を判断することが望ましい。また、小腸ポリープに対して経過観察の方針を採る場合には、20 mm を超える PJS の小腸ポリープの 30% に腺腫もしくは腺癌成分が認められる³³ことに注意し、コンピュータ断層写真や磁気共鳴画像法によるポリープの形態学的変化の慎重な評価が不可欠であり、ポリープに増大や形状変化、小腸壁への浸潤等の悪性を示唆するような所見を認めるようであれば、外科的もしくは外科的補助下の内視鏡でのポリープ切除治療を考慮すべきである。

DBE で到達できない PJS の小腸ポリープに対して、腹腔鏡^{47, 48}もしくは開腹手術による外科的補助を伴って内視鏡を挿入し、ポリープ切除治療を行うことも診療選択肢である。本研究では 2008 年および 2009 年の PJS 症例 2 例のみが腸管外癒着剥離術を伴う外科的補助下の内視鏡によってポリープ切除治療が行われていた。これは癒着剥離術によって、その時点での深部挿入とポリープ治療を可能にするだけでなく、次回以降の DBE 挿入が容易になることも期待したものであった。外科的補助下の内視鏡を行った 2 例のうち 1 例では腹腔鏡による最小限の腸管外癒着剥離術が行われ、以降は外科的補助を要せずに DBE によって全小腸観察が可能となった。しかし、もう 1 例では腹腔鏡による癒着剥離術が試みられたものの、高度の癒着のため開腹による癒着剥離術に移行せざるを得ず、後日に再施行した DBE では全小腸観察が不可能であった。癒着を剥離しても、その開腹手術の影響で癒着が再形成されてしまい、長期的な DBE 挿入性の改善に繋がらなかったものと考えられる。高度の腹腔内癒着が存在している可能性が少なからずあり、また開腹手術への移行で再癒着形成の恐れがある中では、安易に外科的補助下の内視鏡を推奨できず、そのため、2010 年以降の PJS 症例では DBE の再施行やポリープが残存したままでの経過観察の方針がとられるようになった。ただし、円滑な同心円形状での DBE 挿入を妨げるような腸管

外癒着を腹腔鏡によって同定し、最小限度の選択的癒着剥離にとどめることができれば、長期的にも DBE の挿入性を向上させられる可能性はある。

本研究において、外科的補助下の内視鏡で切除された小腸ポリープ 6 病変に対しては従来のポリープ切除術が行われており、DBE 再施行で切除された 14 病変には阻血的ポリープ切除術が用いられていた。この治療方法の違いは、外科的補助による内視鏡に至った症例は 2008 年および 2009 年といずれも本研究の早期に対象となったものであり、当時はまだ阻血的ポリープ切除術が確立する前であったためと考えられる。なお、本研究では切除した小腸ポリープのほとんどで検体回収を行っていないため、それらのポリープについては病理学的に悪性でないこと、もしくは、悪性であった場合に根治的切除が達成できているかどうかを評価できていない。内視鏡観察のみで厳密に悪性の有無を判定することはできず、ポリープ径が大きい場合、形態が不整である場合、広基性である場合は悪性のリスクが高いと考えられるため^{20, 49}、その際には従来のポリープ切除術を行って検体を回収し、病理学的評価を行うべきだろう。

以上の結果および考察から提案される PJS の小腸ポリープに対するサーベイランス間隔等をまとめ、図 10 として提示した。

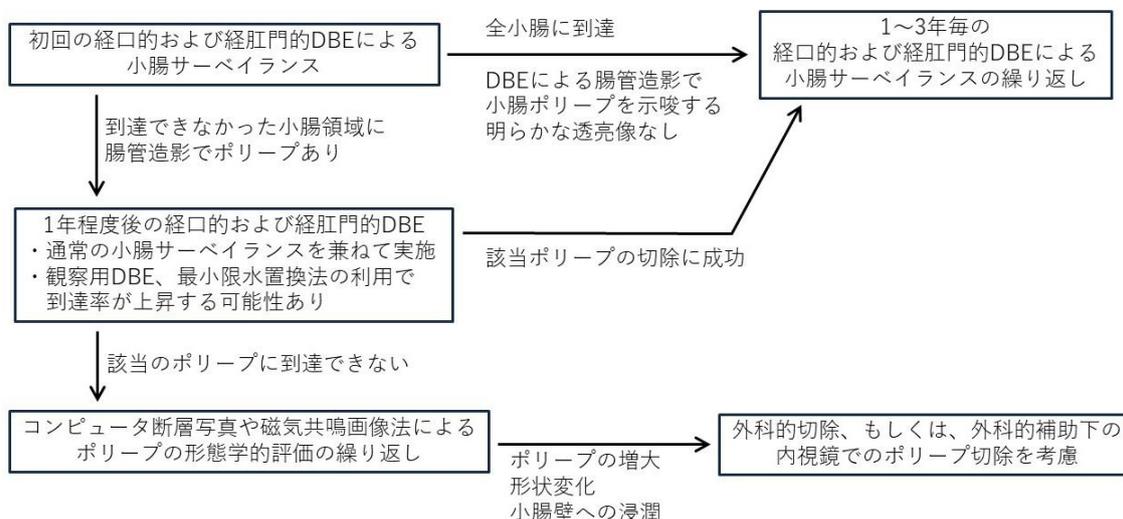


図 10 : PJS の小腸ポリープに対するサーベイランス間隔等の提案

本研究の制限として、比較的少数の PJS 症例および小腸ポリープを対象とした単一施設の後方視的観察研究であるため、高いエビデンスレベルを有するとはいえない。そのため、本研究で得られた結果については多数例、多施設での前方視的研究等での更なる検証が求められる。なお、正確に腸重積を発症しない期間を算出するためには、小腸ポリープを指摘されてから腸重積を発症するまで観察を行うことが望ましいが、本研究ではそのような条件を満たす症例は存在しなかった。そのため、本研究では観察期間の中央値を以て腸重積の可能性が低い期間を推測しているに留まっている。小腸ポリープを指摘されてから腸重積を発症するまで、あるいは、腸重積を発症せずに経過するのであれば死亡までの長期間に及んで観察を行うことができれば、腸重積発症の可能性が低い期間について、より正確性の高い知見が得られるだろう。また、本研究の対象例は全て腸管外癒着を有する症例であるため、腸管外癒着を有さない PJS 症例については更に検討を要する。

5. 本研究の結論

PJS における単回の経口的および経肛門的 DBE で到達できなかった小腸ポリープは全例で既知の腸管外癒着を有しており、観察期間中央値からの推測を基にポリープが検出されてから 1 年程度は有症候性の腸重積を引き起こす可能性が低い。これは腸管外癒着により DBE の挿入が難しくなっている一方で、この癒着により小腸ポリープと腸管壁が肛門側に引き込まれることが物理的に妨げられ、腸重積の発症が抑制されているためと考えられる。また、DBE を再施行することによって半数以上で内視鏡的にそのポリープに到達し、治療することができるため、PJS 症例において単回の DBE で到達できなかった小腸ポリープが存在する場合、外科的対応を急ぐことなく 1 年程度の期間を空け、通常の小腸サーベイランスを兼ねて DBE を再施行することが妥当である。DBE 再施行の際には観察用 DBE や最小限水置換法を利用することでポリープへの到達率が高まる可能性がある。ただし、本研究は比較的少数の PJS 症例および小腸ポリープを対象とした単一施設の後方視的観察研究であるため、多数例、多施設での前方視的研究等での更なる検証が求められる。

6. 謝辞

本学位論文の作成において御指導を賜りました自治医科大学内科学講座消化器内科学部門矢野智則教授に深く感謝を申し上げます。また、本研究の施行にあたって多大な御協力を賜りました自治医科大学内科学講座消化器内科学部門山本博徳教授、坂本博次教授にも深謝いたします。更にご協力をいただきました自治医科大学内科学講座消化器内科学部門医局および自治医科大学附属病院内視鏡センターの関係者皆様にも心より御礼を申し上げます。

7. 参考文献

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.* 241: 1031-1036, 1949.
2. Westerman AM, Entius MM, de Baar E, Boor PP, Koole R, van Velthuysen ML, Offerhaus GJ, Lindhout D, de Rooij FW, Wilson JH. Peutz-Jeghers syndrome: 78-year follow-up of the original family. *Lancet.* 353: 1211-1215, 1999.
3. 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: 59-78, 2020.
4. Funayama Y, Oguro K, Sakamoto H, Yano T, Owada J, Kobayashi T, Ono Y, Lefor AK, Yamamoto H. Repeat bidirectional double-balloon enteroscopy 1 year later may be proper in Peutz-Jeghers patients with difficult-to-reach polyps. *Endosc Int Open.* 11: E1110-E1115, 2023.
5. Funayama Y, Shinozaki S, Yano T, Yamamoto H. Advancements in endoscopic management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome and familial adenomatous polyposis. *Therap Adv Gastroenterol.* 17: 17562848231218561, 2024.
6. Jelsig AM, van Overeem Hansen T, Gede LB, Qvist N, Christensen LL, Lautrup CK, Frederiksen JH, Sunde L, Ousager LB, Ljungmann K, Bertelsen B, Karstensen JG. Survival, surveillance, and genetics in patients with Peutz-Jeghers syndrome: A nationwide study. *Clin Genet.* 104: 81-89, 2023.
7. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4: 408-415, 2006.
8. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature.* 391: 184-187, 1998.

9. Sökmen HM, Ince AT, Bölükbaş C, Kiliç G, Dalay R, Kurdaş OO. A Peutz-Jeghers syndrome case with iron deficiency anemia and jejuno-jejunal invagination. *Turk J Gastroenterol.* 14: 78-82, 2003.
10. Demir Yenigürbüz F, Deveci U, Tuncez E. Peutz-Jeghers Syndrome: A Very Rare Cause of Iron Deficiency Anemia. *Turk J Haematol.* 36: 50-51, 2019.
11. Shakil S, Aldaher Z, DiValentin L. Peutz-Jeghers Syndrome Presenting With Anemia: A Case Report. *Cureus.* 14: e26481, 2022.
12. Ortegón-Gallareta R, Vázquez-Frías R, Blanco-Rodríguez G, Consuelo-Sánchez A, Jimena Ortiz-Rivera C, Murillo-Eliososa JR, Vicenteño-León AI, Valencia-Mayoral PF. Peutz-Jeghers syndrome in pediatric patients: experience in a tertiary care institution in Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 79: 357-362, 2022.
13. Cunningham JD, Vine AJ, Karch L, Aisenberg J. The role of laparoscopy in the management of intussusception in the Peutz-Jeghers syndrome: case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc.* 8: 17-20, 1998.
14. Hasegawa S, Sekka T, Soeda J, Ishizu K, Ito E, Morita S, Makuuchi H. Laparoscopic treatment of intestinal intussusception in Peutz-Jeghers syndrome: case report and review of literature. *Tokai J Exp Clin Med.* 31: 150-153, 2006.
15. Li Y, Liu W, Zhou L, Zheng Z, Liu W. Synchronous presentation of acute pancreatitis and splenomegaly with intussusceptions in Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Endosc.* 24: 374-377, 2012.
16. Xu ZX, Jiang LX, Chen YR, Zhang YH, Zhang Z, Yu PF, Dong ZW, Yang HR, Gu GL. Clinical features, diagnosis, and treatment of Peutz-Jeghers syndrome: Experience with 566 Chinese cases. *World J Gastroenterol.* 29: 1627-1637, 2023.
17. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 119: 1447-1453, 2000.
18. Ishida H, Tajima Y, Gonda T, Kumamoto K, Ishibashi K, Iwama T. Update on our investigation of malignant tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome in Japan. *Surg Today.* 46: 1231-1242, 2016.
19. You YN, Wolff BG, Boardman LA, Riegert-Johnson DL, Qin R. Peutz-

- Jeghers syndrome: a study of long-term surgical morbidity and causes of mortality. *Fam Cancer*. 9: 609-616, 2010.
20. 堀木紀行, 丸山正隆, 橋本明美, 内山めぐみ, 倉井宏明, 増田幹生, 藤田善幸, 米倉甫明, 大東誠司. Peutz-Jeghers 症候群に合併した十二指腸癌の 1 例. *Gastroenterol Endosc*. 41: 2542-2549, 1999.
 21. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol*. 95: 596-604, 2000.
 22. van Lier MG, Mathus-Vliegen EM, Wagner A, van Leerdam ME, Kuipers EJ. High cumulative risk of intussusception in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Am J Gastroenterol*. 106: 940-945, 2011.
 23. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc*. 53: 216-220, 2001.
 24. 船山陽平, 矢野智則, 山本博徳. 小腸内視鏡診断の進歩と今後の展望. *Gastroenterological Endoscopy*. 64: 2247-2254, 2022.
 25. Ono Y, Oguro K, Yano T, Nagayama M, Dashnyam U, Lefor AK, Yamamoto H. Ischemic polypectomy using a diagnostic-type double-balloon endoscope with a modified detachable snare. *Endoscopy*. 55: E294-E296, 2023.
 26. Xin L, Liao Z, Jiang YP, Li ZS. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc*. 74: 563-570, 2011.
 27. Rahmi G, Samaha E, Vahedi K, Ponchon T, Fumex F, Filoche B, Gay G, Delvaux M, Lorenceau-Savale C, Malamut G, Canard JM, Chatellier G, Cellier C. Multicenter comparison of double-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 28: 992-998, 2013.
 28. Ivano FH, Villela IR, Miranda LF, Nakadomari TS. ANALYSIS OF DOUBLE BALLOON ENTEROSCOPY: INDICATIONS, FINDINGS, THERAPEUTIC AND COMPLICATIONS. *Arq Bras Cir Dig*. 30: 83-87, 2017.
 29. Zepeda-Gómez S, Barreto-Zuñiga R, Ponce-de-León S, Meixueiro-Daza A, Herrera-López JA, Camacho J, Tellez-Avila F, Valdovinos-Andraca F, Vargas-Vorackova F. Risk of hyperamylasemia and acute pancreatitis after double-balloon enteroscopy: a prospective study. *Endoscopy*. 43: 766-770, 2011.

30. Aryan M, Colvin T, Ahmed AM, Kyanam Kabir Baig KR, Peter S. Role of balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding in those with surgically altered anatomy: A systematic review. *World J Gastrointest Endosc.* 14: 434-442, 2022.
31. Song JH, Jeon SR, Kim JS, Lee BI, Kim JO, Lee HH. Performance of Balloon-Assisted Enteroscopy for Non-ERCP Indications in Patients with Surgically Altered Gastrointestinal Anatomy. *Dig Dis Sci.* 68: 2545-2552, 2023.
32. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, Yano T, Miyata T, Nishimura N, Shinhata H, Sato H, Sunada K, Sugano K. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 74: 328-333, 2011.
33. Ohmiya N, Nakamura M, Takenaka H, Morishima K, Yamamura T, Ishihara M, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome by using enteroclysis, double-balloon enteroscopy, and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 72: 1209-1216, 2010.
34. Kroner PT, Sancar A, Fry LC, Neumann H, Monkemuller K. Endoscopic Mucosal Resection of Jejunal Polyps using Double-Balloon Enteroscopy. *GE Port J Gastroenterol.* 22: 137-142, 2015.
35. Gao H, van Lier MG, Poley JW, Kuipers EJ, van Leerdam ME, Mensink PB. Endoscopic therapy of small-bowel polyps by double-balloon enteroscopy in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc.* 71: 768-773, 2010.
36. Torroni F, Romeo E, Rea F, Angelis PD, Foschia F, Faraci S, Abriola GF, Contini AC, Caldaro T, Dall'Oglio L. Conservative approach in Peutz-Jeghers syndrome: Single-balloon enteroscopy and small bowel polypectomy. *World J Gastrointest Endosc.* 6: 318-323, 2014.
37. 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.* 53: 744-748, 2021.
38. Limpas Kamiya KJL, Hosoe N, Takabayashi K, Okuzawa A, Sakurai H, Hayashi Y, Miyanaga R, Sujino T, Ogata H, Kanai T. Feasibility and Safety of Endoscopic Ischemic Polypectomy and Clinical Outcomes in

- Patients with Peutz-Jeghers Syndrome (with Video). *Dig Dis Sci.* 68: 252-258, 2023.
39. Domagk D, Bretthauer M, Lenz P, Aabakken L, Ullerich H, Maaser C, Domschke W, Kucharzik T. Carbon dioxide insufflation improves intubation depth in double-balloon enteroscopy: a randomized, controlled, double-blind trial. *Endoscopy.* 39: 1064-1067, 2007.
 40. Liu S, Dong T, Shi Y, Luo H, Xue X, Zhu Y, Wang X, Wang B, Liang S, Pan Y, Guo X, Wu K. Water exchange-assisted versus carbon dioxide-insufflated single-balloon enteroscopy: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 54: 281-289, 2022.
 41. Yeh JH, Chien HY. Minimal water exchange colonoscopy. *VideoGIE.* 4: 56-57, 2019.
 42. Liu C, Zheng S, Gao H, Yuan X, Zhang Z, Xie J, Yu C, Xu L. Minimal water exchange by the air-water valve versus left colon water exchange in unsedated colonoscopy: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 55: 324-331, 2023.
 43. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48: 452-458, 2013.
 44. Murino A, Nakamura M, Despott EJ, Fraser C. Factors associated with reduced insertion depth at double balloon enteroscopy: a retrospective, multivariate analysis. *Dig Liver Dis.* 46: 956-958, 2014.
 45. Gawron AJ, Veerappan A, Keswani RN. High success rate of repeat colonoscopy with standard endoscopes in patients referred for prior incomplete colonoscopy. *BMC Gastroenterol.* 14: 56, 2014.
 46. Pandit N, Neupane D, Deo KB. Peutz-Jeghers syndrome: A case series. *Int J Surg Case Rep.* 122: 110117, 2024.
 47. Belsha D, Urs A, Attard T, Thomson M. Effectiveness of Double-balloon Enteroscopy-facilitated Polypectomy in Pediatric Patients With Peutz-Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 65: 500-502, 2017.
 48. Stasinou I, Kamperidis N, Murino A, Jenkins JT, Warusavitarne J, Fraser C, Humphries A. Single incision laparoscopic assisted double balloon enteroscopy: a novel technique to manage small bowel pathology. *Surg Endosc.* 34: 2773-2779, 2020.

49. 山本梓, 石畝亨, 伊藤徹哉, 豊増嘉高, 熊谷洋一, 持木彫人, 村上千明, 今田浩生, 田丸淳一, 猪熊滋久, 石田秀行. 早期十二指腸癌に対し内視鏡併用・腹腔鏡補助下にて切除治療を行った Peutz-Jeghers 症候群の 1 例. *癌と化学療法*. 51: 301-303, 2024.