

氏 名	ふなやま ようへい 船山 陽平
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 878 号
学位授与年月日	令和 7 年 2 月 27 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 宮 谷 博 幸 (委 員) 教 授 細 谷 好 則 准教授 宮 倉 安 幸

論文内容の要旨

1 研究目的

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、口唇周囲等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。PJS 症例のうち 90%が 50 歳までに腸重積を発症し、PJS 症例の腸重積の 95%は小腸領域で発生する。特に 15 mm 以上の小腸ポリープは腸重積の危険性が高い。ダブルバルーン小腸内視鏡 (Double-balloon enteroscopy : DBE) で小腸ポリープを定期的に切除すれば腸重積の発症を抑制できるが、DBE を経口的および経肛門的に挿入しても、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、DBE の到達できた小腸最深部で腸管造影剤を注入することで、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。このような DBE では到達できず腸管造影で認められる小腸ポリープの転帰についてはこれまで明らかにされていない。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。

2 研究方法

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的および経肛門的 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。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。

各症例の観察開始時点を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。

3 研究成果

13 例の PJS 症例、27 個の小腸ポリープが対象となり、全症例が腸管外癒着を有していた。対象のポリープ径の中央値は 10 mm で、観察期間の中央値は 14 ヶ月であった。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。

症例毎の結果として、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。

小腸ポリープ毎の結果として、対象となった 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。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。

4 考察

PJS で小腸領域の腸重積が多い理由として、小腸にポリープが発生しやすいこと、小腸はポリープの大きさに比して内腔が狭いこと、腹腔内での固定性の乏しさから蠕動でポリープが肛門側に引き込まれやすいことがある。外科的手術等の影響で腸管外癒着を有する症例では、癒着によって腸管が硬直化するため DBE の挿入が困難となる一方で、この腸管外癒着により小腸ポリープ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 を再施行することで半数以上に到達できており、到達率は決して低くないことから、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 を再施行することが妥当と考えられる。そして、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、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、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。DBE 再施行でポリープに到達できた理由の 1 つとして、再施行時に観察用 DBE や最小限水置換法を用いたことの有効性が考えられる。ただし、非到達時と到達時で DBE 機種、視野確保法、鎮痛・鎮静法に変更のない症例もあり、断定は困難であるものの、経時的な DBE 施行経験の蓄積による内視鏡医の技量の上昇や内視鏡挿入難度の自然変動が影響した可能性も考えられる。

DBE 再施行で到達できない小腸ポリープを有する症例においては、PJS では全消化管、膵臓、乳

房、子宮、卵巣、肺等の発癌率が一般集団よりも高いため、他臓器癌の出現で外科的手術が必要になるまでそのポリープを経過観察し、手術の際に一次的に外科的ポリープ切除を行う、あるいは、腹部手術中の外科的補助による内視鏡でポリープ切除を行うことで、生涯における外科的手術の必要数を減らせる可能性がある。ただし、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ことに注意し、画像検査でのポリープの形態学的変化の慎重な評価が不可欠である。

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。

5 結論

腸管外癒着を有する 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は検出されてから 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く、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。そのため、単回の DBE で到達できなかった小腸ポリープに対して、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た DBE 再施行で切除を図る方針が妥当である。

論文審査の結果の要旨

本研究では、比較的まれな疾患であるポイツ・ジェガース症候群について、単回の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症例（13 例、27 病変）を後方視的に検討し、その転帰をもとに次回観察時期を 1 年程度先とするのが望ましいと結論した。1 年程度の間隔で再検査をすることで腸重積を起こすことなく、多くの症例で残存小腸ポリープに対して妥当な対応を取ることが可能であろうとしている。ポイツ・ジェガース症候群はまれな疾患であり、さらにバルーン内視鏡が到達不能という限られた状況下で、小腸ポリープをいかに経過観察するのかを明らかにしようとした点で、現在まで検討された報告はなく、今後の臨床判断において役立つ知見を導き出したと考える。その点において本学位論文は新規性および独創性を有すると考える。ただし、単施設、少数例での後ろ向き研究であり、必ずしもすべての施設で適応できる結果内容とはいえない。また、有症候性の腸重積を引き起こさないと考えられる期間の推定に少数例の観察期間の中央値を根拠とすることが、十分に科学的なものかどうかは疑問が残る。さらに、本論文の対象となった症例すべてで外科手術等の腸管外癒着例であることから、ポイツ・ジェガース症候群の中でもさらに限定された症例における検討であることから、腸管外癒着のない症例での時期観察期間については、本研究からは導き出せないことが指摘された。最後に今回の結果を踏まえて、ポイツ・ジェガース症候群全体における小腸のサーベイランス方法などをまとめたものを提示するよう申請者に求められた。

これらの指摘に対して、改定論文においては、以下の点につき訂正追加がなされた。まず本研究が少数例の観察であり、今回の検討では、正確に腸重積を発症しない期間の推定が實際上困難

であり、やむを得ず観察期間中央値で推定期間としたことが考察で述べられた。また本研究の対象例が、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ポイツ・ジェガース症候群症例については今後更に検討を要するとの記載が追記された。さらに、ポイツ・ジェガース症候群全体における望ましい小腸サーベイランス方法をまとめたものが図として追加提示された。その他、審査委員より指摘された多くの点につき、十分な訂正・追加がなされた。

以上の点より、本論文は、ごく限られた状況においてではあるが希少疾患であるポイツ・ジェガース症候群診療に有用な知見をもたらした点と、研究デザインに若干問題はあるものの結論に導くまでの論理において十分な考察が加えられていることから、合格とする。

試問の結果の要旨

本学位審査において、まず申請者の船山陽平氏より、ポイツ・ジェガース症候群についてスライドを用いて、その概念、歴史、診断基準等につき解説が行われた。次にダブルバルーン小腸内視鏡についての説明があり、それによる小腸ポリープの治療について述べられた。次に本研究の概要につき説明がなされた。内容としては、単回の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症例（13例、27病変）を後方視的に検討して、1年程度であれば腸重積を起こすことなく、再検査を行うことで、多くの残存ポリープも処置可能であったことから、次回観察時期を1年程度先とするのが望ましいと結論した。プレゼンテーションの内容は提出された論文よりもかなりわかりやすくまとめられていた。

審査委員より、本研究が希少疾患におけるこれまでにない検討であることから新規性があるとのコメントがあった。また、研究対象となる症例を選ぶにあたって、その手順を全症例からのフローチャートとして論文内に図示すべきであるとの意見があった。さらに、本研究の結論を踏まえて、ポイツ・ジェガース症候群の小腸サーベイランスについて望ましい手順を図で提案し、論文に加えるよう申請者に対して意見がなされた。本研究では結果的に全症例が腸管外癒着を有していたことから、腸管外癒着のない症例については適応できないのではないかと、また、観察期間中央値をもって、腸重積を起こさない期間の根拠としてよいかなどなどの質問がなされた。

申請者からはこれらの意見・質問に対して、的確な応答があり、概ね納得のいく回答が得られた。また訂正・追加が必要な項目については申請者が改定論文に追加・訂正を行うこととした。

以上のことから、プレゼンテーションの内容、その質疑応答ともに適切であり、諮問において、合格とする。