

■診療ガイドライン

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)

高山哲治 ^{*1}	五十嵐正広 ^{*2}	大住省三 ^{*3}	岡 志郎 ^{*4}	角田文彦 ^{*5}
久保宜明 ^{*6}	熊谷秀規 ^{*7}	佐々木美香 ^{*8}	菅井 有 ^{*9}	菅野康吉 ^{*10}
武田祐子 ^{*11}	土山寿志 ^{*12}	阪埜浩司 ^{*13}	深堀 優 ^{*14}	古川洋一 ^{*15}
堀松高博 ^{*16}	六車直樹 ^{*1}	石川秀樹 ^{*17}	岩間毅夫 ^{*18}	岡崎康司 ^{*19}
斎藤 豊 ^{*20}	松浦成昭 ^{*21}	武藤倫弘 ^{*22}	富田尚裕 ^{*23}	秋山卓士 ^{*24}
山本敏樹 ^{*25}	石田秀行 ^{*18}	中山佳子 ^{*26}		

Cowden 症候群/PTEN 過誤腫症候群は、PTEN 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝性の希少疾患である。消化管、皮膚、粘膜、乳房、甲状腺、子宮内膜、脳などに過誤腫性病変の多発を特徴とする。巨頭症および 20 歳代後半までに多発性皮膚粘膜病変を発症することが多い。ときに小児期に多発する消化管病変、自閉スペクトラム症、知的障害が診断の契機となる。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。乳癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、大腸癌、腎細胞癌などの悪性腫瘍を合併するリスクが高く、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トと推奨を作成した。

キーワード：Cowden 症候群，PTEN 過誤腫症候群，小児，成人，PTEN

^{*1} 徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学分野	^{*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川消化器内科
^{*2} がん研有明病院下部消化管内科	^{*18} 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科
^{*3} 四国がんセンター乳癌外科	^{*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} 広島大学病院消化器・代謝内科	^{*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} 宮城県立こども病院総合診療科	^{*21} 大阪国際がんセンター
^{*6} 徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野	^{*22} 京都府立医科大学分子標的予防医学
^{*7} 自治医科大学小児科学	^{*23} 市立豊中病院がん診療部
^{*8} 独立行政法人国立病院機構盛岡医療センター小児科	^{*24} 中電病院小児外科
^{*9} 岩手医科大学医学部病理診断学講座，岩手医科大学附属病院病理診断科	^{*25} 日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野
^{*10} 栃木県立がんセンターゲノムセンターがん予防・遺伝カウンセリング科，栃木県立がんセンター研究所がん遺伝子研究室・がん予防研究室	^{*26} 信州大学医学部小児医学教室
^{*11} 慶應義塾大学看護医療学部，慶應義塾大学大学院健康マネジメント研究科	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
^{*12} 石川県立中央病院消化器内科	TEL: 0263-83-6119 FAX: 0263-37-3089
^{*13} 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室	E-mail: ynaka@shinshu-u.ac.jp
^{*14} 久留米大学医学部外科学講座小児外科部門	2020年8月25日受理
^{*15} 東京大学医科学研究所臨床ゲノム腫瘍学分野	遺伝性腫瘍 第20巻 第2号 (2020年) p.93-114
^{*16} 京都大学大学院医学研究科リアルワールドデータ研究開発講座	

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

Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群は、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、Cowden症候群/PTEN過誤腫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National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelinesの乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価あるいはAmerican College of Gastroenterologyの「ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes」に本疾

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Cowden症候群/PTEN過誤腫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、Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群(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、婦人科、皮膚科、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Cowden症候群/PTEN過誤腫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Cowden症候群、PTEN過誤腫症候群(PTEN hamartoma tumor syndrome: PHTS)、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群(Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: BRRS)、成人型レルミット・ダクロス病(Adult Lhermitte-Duclos disease: LDD)および疑われる症例を対象とする。一方、Proteus-like syndromeおよびProteus syndromeは原則として本診療ガイドラインの対象としない。

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 高山哲治 徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器内科学分野
- 委員 五十嵐正広 がん研有明病院 下部消化管内科
- 委員 大住省三 四国がんセンター 乳腺外科
- 委員 岡 志郎 広島大学病院 消化器・代謝内科
- 委員 角田文彦 宮城県立こども病院 総合診療科
- 委員 久保宜明 徳島大学大学院医歯薬学研究部 皮膚科学分野
- 委員 熊谷秀規 自治医科大学 小児科学
- 委員 佐々木美香 独立行政法人 国立病院機構盛岡医療センター 小児科
- 委員 菅井 有 岩手医科大学医学部 病理診断学講座
岩手医科大学附属病院 病理診断科
- 委員 菅野康吉 栃木県立がんセンター ゲノムセンターがん予防・遺伝カウンセリング科
栃木県立がんセンター研究所
がん遺伝子研究室・がん予防研究室
- 委員 武田祐子 慶應義塾大学 看護医療学部
慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
- 委員 土山寿志 石川県立中央病院 消化器内科
- 委員 阪埜浩司 慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室
- 委員 深堀 優 久留米大学医学部 外科学講座 小児外科部門
- 委員 古川洋一 東京大学医科学研究所 臨床ゲノム腫瘍学分野
- 委員 堀松高博 京都大学大学院医学研究科 リアルワールドデータ研究開発講座
- 委員長 六車直樹 徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器内科学分野
- 委員 芦田敦子 信州大学医学部 皮膚科

3) システマティックレビュー委員

- 委員 荒瀬光一 産業医科大学 第一外科
- 委員 池上恒雄 東京大学医科学研究所 臨床ゲノム腫瘍学分野
- 委員 井出大資 がん研有明病院 下部消化管内科
- 委員 上野 貴 自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門
- 委員 浦川優作 兵庫県立がんセンター ゲノム医療・臨床試験センター
- 委員 榎本俊行 東邦大学医療センター大橋病院 外科
- 委員 木庭幸子 信州大学医学部 皮膚科
- 委員 清藤佐知子 国立病院機構四国がんセンター 乳腺外科
- 委員 五味久仁子 西宮市立中央病院 消化器内科
- 委員 近藤園子 香川大学医学部 小児科
- 委員 近藤知大 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座
- 委員 佐々木誠人 愛知医科大学 内科学講座消化管内科
- 委員 笹聡一郎 徳島大学病院 食道乳腺甲状腺外科
- 委員 塩畑 健 岩手医科大学 小児科学講座
- 委員 柴田理美 がん・感染症センター都立駒込病院 消化器内科
- 委員 島 庸介 JA 長野厚生連南長野医療センター篠ノ井総合病院 小児科
- 委員 嶋本有策 大阪国際がんセンター 消化管内科
- 委員 寺前智史 徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器内科学分野
- 委員 中野英司 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
- 委員 南部隆亮 埼玉県立小児医療センター 消化器肝臓科
- 委員 西川佳孝 京都大学医学研究科 健康情報学分野
- 委員 平田大善 佐野病院 消化器センター
- 委員 平山 裕 藤田医科大学 消化器内科学I
- 委員 本間貴士 宮城県立こども病院 消化器科
- 委員 本間 仁 大阪母子医療センター 消化器内分泌科
- 委員 松立吉弘 愛媛県立中央病院 皮膚科
- 委員 水田栄樹 大阪市立大学医学部附属病院 形成再建外科
- 委員 三好雄一郎 四国がんセンター 乳腺外科
- 委員 村尾和俊 徳島大学大学院医歯薬学研究部 皮膚科学分野
- 委員 森本雅美 徳島大学病院 食道乳腺甲状腺外科
- 委員 丹黒 章 徳島大学大学院医歯薬学研究部 胸部内分泌腫瘍外科分野
- 委員 山田 敦 京都大学医学研究科 腫瘍薬物

		治療学講座
委員	山田真善	国立がん研究センター中央病院 内視鏡科
委員	矢本真也	静岡県立こども病院 小児外科
委員	吉岡正博	京都大学医学研究科 腫瘍薬物 治療学講座

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、婦人科、皮膚科、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、Cowden症候群/PTEN過誤腫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¹⁾とGrading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)システム²⁾を用いた。また、Cowden症候群/PTEN過誤腫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、クリニカルクエスト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トを設定し、推奨を示した。Cowden症候群/PTEN過誤腫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) クリニカルクエスト (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。Cowden症候群/PTEN過誤腫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。

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 (1991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

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"> ・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」 ・横断研究, コホート研究, 症例対照研究=「低」 ・症例集積, 症例報告=「非常に低い」
グレードを下げるとき*	<ul style="list-style-type: none"> ・研究の質に非常に深刻な限界がある ・結果に重要な非一貫性がある ・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 ・データが不精確もしくはばらつきがある ・出版バイアスの可能性が高い
グレードを上げるとき*	<ul style="list-style-type: none"> ・効果の程度が大きい ・用量-反応勾配がある ・可能性のある交絡因子が, 真の効果より弱めている
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」	<p>予想される効果は信頼できる</p> <p>真の効果は, 効果の推定値におおよそ近いが, それを実質的に異なる可能性もある</p>
C:「低」	<p>予想される効果は限定的である</p> <p>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</p>
D:「非常に低」	<p>予想される効果はほとんど信頼できない</p> <p>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</p>

*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

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

Cowden症候群/PTEN過誤腫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³⁾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回目では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, Cowden症候群/PTEN過誤腫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

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	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		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		オンコセラピー・サイエンス	上原財団	
SR委員		医療法人社団ミッドタウン クリニック		大鵬薬品工業

①顧問, 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。

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，システマ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⁴⁾。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)

第II章 各論

1. 基本的事項

1) 疾患概要

- ・ Cowden 症候群は、皮膚、粘膜、乳房、甲状腺、子宮内膜、消化管、脳などの様々な臓器に過誤腫性病変を多発する症候群である。
- ・ *PTEN* 遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエント (サイドメモ1) が原因と考えられ、常染色体優性遺伝形式をとることから、*PTEN* 過誤腫症候群 (*PTEN hamartoma tumor syndrome* : PHTS) の一型である (サイドメモ2)。
- ・ 乳癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、大腸癌、腎細胞癌、などの悪性腫瘍を合併するリスクが高く、適切なサーベイランスが必要である。

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。

サイドメモ2

■PTEN 過誤腫症候群

PTEN 過誤腫症候群 (PHTS) は、*PTEN* の生殖細胞系列の病的バリエントが原因となる症候群であり、Cowden 症候群、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群 (Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome : BRRS)、プロテウス症候群 (Proteus syndrome : PS)、プロテウス様症候群などが含まれる。最近の遺伝学的検査の進歩により、これらの疾患群はいずれも *PTEN* 遺伝子の病的バリエントが高頻度に認められることが明らかとなり、PHTS と総称する傾向にある。

■バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群 (BRRS)

BRRS は、巨頭症、大腸の過誤腫性ポリポシス、皮下脂肪腫、陰茎亀頭の色素性斑を特徴とする症候群であり、出生時あるいは出生後早期に症状が認められる。しばしば、高出生体重、発達障害、知能障害などを伴う。BRRS の約 60% に *PTEN* の生殖細胞系列の病的バリエントが同定されている。

[臨床像]

- ・ 大部分の症例では、巨頭症および 20 歳代後半までに多発性皮膚粘膜病変を発症するが、いずれも自覚症状には乏しい。
- ・ 消化管内視鏡検査では多くの症例に何らかのポリープを認めるが、とくに食道に多発する食道グリコーゲンアカンチーシスが特徴的である。
- ・ 乳癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、大腸癌、腎細胞癌などの悪性腫瘍を発生するリスクが高い。
- ・ 小児期には、巨頭症、自閉スペクトラム症、知的障害などが診断の契機となり得る。

[頻度]

10 万人あたり 0.5 人と推定されている。しかし、本症候群と診断されていない症例が少なからず存在すると考えられ、実際にはこの推定値よりも多い可能性がある^{1,2)}。

[原因遺伝子]

第 10 番染色体長腕上 (10q23.31) に存在する *PTEN* (*phosphatase and tensine homolog*) 遺伝子

[遺伝形式]

常染色体優性遺伝 (サイドメモ3)

サイドメモ3

■Cowden症候群/PHTSの浸透率

わが国における本症候群の浸透率は不明である。欧米の報告では、本症候群患者の90%以上が20歳代後半までに何らかの臨床所見を生じ^{3,4)}、99%の患者が30歳までに皮膚粘膜徴候(外毛根鞘腫や乳頭様丘疹など)を発症する。巨頭症は80~100%の患者で認められる⁵⁾。

[過誤腫及び癌の発生機序]

PTEN遺伝子産物の機能不全によりPI3K/AKT/mTOR経路の活性化などが生じて過誤腫性病変が発生し、その他の遺伝子異常が加わることにより癌化すると考えられている。癌化に寄与するPTEN遺伝子産物の機能不全の詳細な機序はいまだ不明な点が多く、Two-hitによるPTEN遺伝子の両アレルの不活化、PTEN遺伝子のハプロ不全、変異体によるドミナントネガティブ効果、プロモーター領域のDNAメチル化、PTENを制御するmiRNAやlncRNAの発現異常などが関与している可能性がある^{6,7)}。

2) 診断

(1) Cowden症候群/PHTSの診断基準(診断のフローチャート参照)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)の診断基準に準じて⁸⁾、以下のように診断される。

大基準

- ・乳癌
- ・子宮内膜癌
- ・甲状腺濾胞癌
- ・消化管過誤腫(神経節細胞腫を含むが、過形成性ポリープは含まない)3個以上
- ・成人型レルミット・ダクロス病
- ・巨頭症(97パーセントイル以上:女性で58cm,男性で60cm)
- ・陰茎亀頭の斑状色素沈着

- ・多発性皮膚粘膜病変(以下のいずれか)
 - 多発性外毛根鞘腫(3個以上,1個以上は生検で確診)
 - 肢端角化症(3個以上,掌蹠角化性丘疹/肢端角化性丘疹)
 - 皮膚粘膜神経腫(3個以上)
 - 口腔粘膜の乳頭腫状病変(3個以上,特に歯肉及び舌)

小基準

- ・自閉スペクトラム症
- ・大腸癌
- ・食道グリコゲンアカントーシス(3個以上)
- ・脂肪腫(3個以上)
- ・知的障害(IQ75以下)
- ・腎細胞癌
- ・精巣脂肪腫症
- ・甲状腺癌(乳頭癌または濾胞型乳頭癌)
- ・甲状腺の構造的病変(腺腫,腺腫様甲状腺腫など)
- ・血管異常(多発性脳静脈奇形など)

以下の1), 2)の場合に診断される。

- 1) 大基準3つ以上を満たし、そのうち1つが巨頭症,成人型レルミット・ダクロス病または消化管過誤腫
- 2) 大基準2つ以上と小基準3つ以上。

家族にCowden症候群/PHTSが存在する場合には、以下の1)~3)のいずれかにより診断される。

- 1) 大基準2つ以上
- 2) 大基準1つと小基準2つ以上
- 3) 小基準3つ以上

(2) 臨床診断基準とPTENの生殖細胞系列病的バリエーション(CQ4参照)

本症候群の臨床診断基準を満たす症例におけるPTENの病的バリエーションの陽性率は30~92%と報告されている^{5,9)}。しかし、PTENの遺伝学的検査の普及に伴い陽性率は増加し、最近の研究ではCowden症候群の約80%に病的バリエーションが認められる²⁾。PTENの生殖細胞系列の病的バ

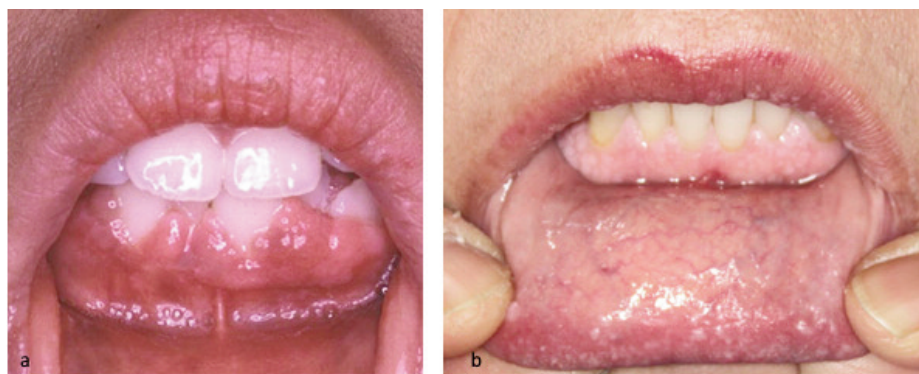


Fig. 1. 口腔粘膜病変

a. 下歯肉は不規則に肥厚隆起し、歯の一部を覆っている。

b. 下歯肉にやや白色の乳頭腫病変が数石状に配列し、下口唇の粘膜側にも程度は軽い同様の病変がみられる。

リアントの陽性者はPHTSと診断され、前述の通りCowden症候群、BRRS、PS、プロテウス様症候群、などが含まれる。最近では、遺伝学的検査の普及により、多数のPHTS症例(403例)を対象に発癌リスクを評価した研究が報告されるなど⁹⁾、PHTSを対象とした研究が増えている。また、PTENの病的バリエーション保持者は、年齢により疾患の表現形が異なり、成人ではCowden症候群を呈する症例が多いのに対し、小児期には巨頭症、自閉スペクトラム症、BRRSなどを呈することが多い。いずれにしても、PHTS症例の大部分がCowden症候群を呈することから、最近ではCowden症候群/PHTSという表記がしばしば用いられている。

(3) 臨床症状の特徴

a) 多発性粘膜皮膚病変 (CQ1参照)

30歳までに患者のほぼ全例で特徴的な皮膚粘膜病変を生じる^{10,11)}。思春期までに出現するのは歯肉などの口腔粘膜病変で、歯肉が不規則に肥厚し、乳頭腫状病変が敷石状に配列する(Fig. 1)。顔面、指趾背、手足背、掌蹠には角化性小丘疹(Fig. 2a~c)が多発する。多発性神経腫・脂肪腫、血管奇形、硬化性線維腫、陰茎亀頭の斑状色素沈着(BRRSの特徴)がみられることもある。病理組織学的には、顔面の多発性外毛根鞘腫(Fig. 2d)が特徴的とされるが、多数の病変部の生検が必要であり、高齢にならないと典型的な組織像を得られにくい。

b) 乳腺病変 (CQ3参照)

本症候群に発症する悪性腫瘍で最も頻度が高いのは乳癌である(Fig. 3)。本症候群の女性の乳癌の生涯罹患リスクは25~85%(発症年齢の平均は38~50歳)と報告されており、とくに最近のPTEN遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションの女性205例を対象とした研究では、乳癌の生涯罹患リスクは85%と算出された⁹⁾。同時性及び異時性の両側乳癌の発症頻度は29~32%である。一方、男性乳癌はこれまでに2例しか報告されていない。また、本症候群では間質の線維化や硝子化を伴う過誤腫性病変(線維性硝子化結節)を高頻度に認め、67~89%に認めるとの報告もある¹²⁾。他にも、線維性腺腫、乳管過形成、嚢胞など多彩な所見を呈する。そのため、乳癌の診断やサーベイランスでは良性疾患の存在を留意する必要がある。ただし、本症候群の女性が一般集団に比べて良性病変の罹患率が高いというエビデンスは必ずしも十分ではない。

c) 甲状腺病変

甲状腺癌は本症候群に合併する2番目に多い悪性腫瘍であり、PTEN遺伝子の生殖細胞系列バリエーション保持者(PHTS)における生涯罹患リスクは10~35%と報告されている。病理組織学的には乳頭癌または濾胞癌であるが、PTENバリエーション保持者36例の甲状腺癌を調べた研究では、乳頭癌56%(26/36)、濾胞癌25%(9/36)であった¹³⁾。一方、一般集団における甲状腺癌の組織型は乳頭癌76%、



Fig.2. 顔面と手の角化性小丘疹と顔面の外毛根鞘腫
 a. 頬部内側から鼻背や鼻翼に正常色小丘疹が多数みられる。
 b. 手背から手指背に疣贅状の角化性小丘疹が散在している。
 c. 多発性外毛根鞘腫：高齢者の額から眉毛に角化性丘疹が散在、一部で集簇している。
 d. 外毛根鞘腫の病理組織像 (cの1つの丘疹の病理組織所見, HE染色)：過角化を伴い明調細胞で構成される表皮肥厚が顕著にみられる。

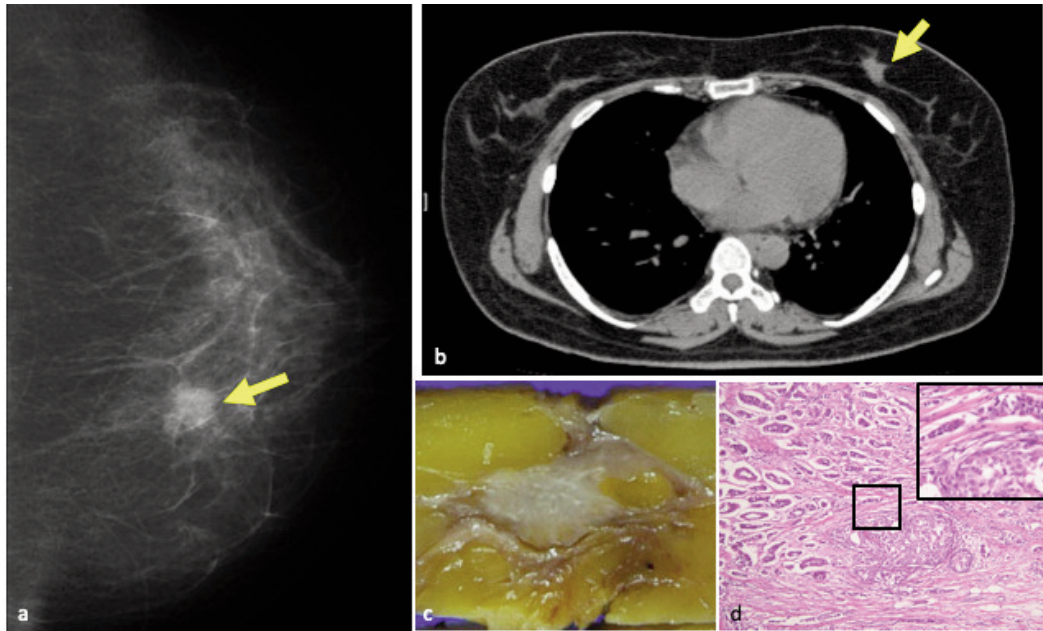


Fig. 3. 乳癌

- マンモグラフィーにて, 乳房に不整形の腫瘍を認める.
- CT画像では, 左乳腺に不整形の腫瘍を認める.
- 手術摘出標本の肉眼所見では, 白色調の腫瘍が観察される.
- 病理組織所見では乳管癌と診断された. 黒枠拡大像.

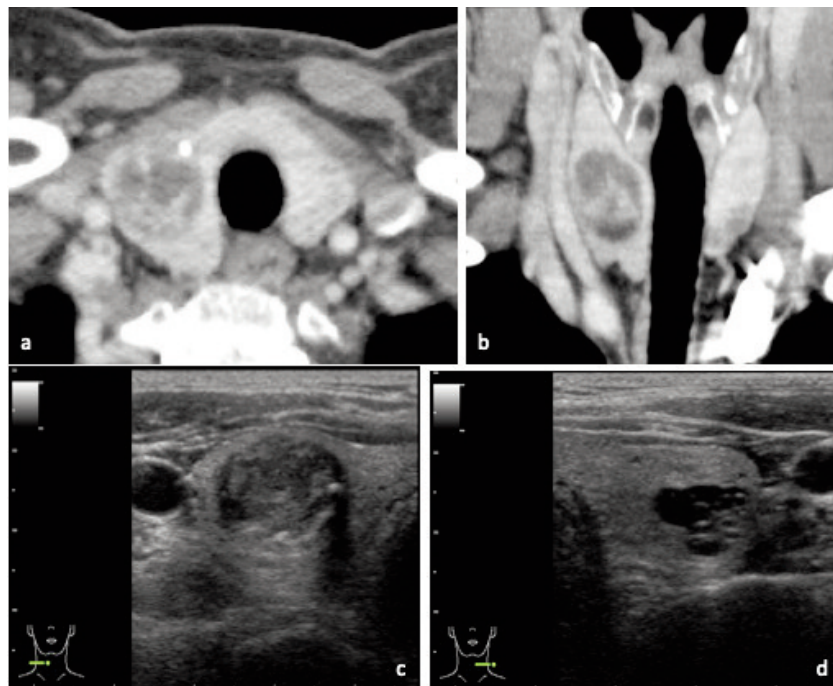


Fig. 4. 多発結節性甲状腺腫

- CT画像. 甲状腺右葉に大きさ約20mm, 境界が比較的明瞭な腫瘍様病変を認める.
 - CT画像. CT MRP画像では, 腫瘍の内部に不均一性を認める.
 - 超音波画像. 甲状腺右葉の腫瘍は全体に境界明瞭な低エコーを呈し, 内部には小嚢胞を認める.
 - 超音波画像. 左葉には, 隔壁を有する嚢胞を認める.
- 本例においては, 右葉の腫瘍より穿刺吸引細胞を行ったが, 悪性を示唆する細胞は得られていない.

濾胞癌8%であることから、Cowden症候群/PHTSでは濾胞癌の頻度が相対的に高い⁵⁾。そのため、濾胞癌は診断基準の大基準の一つであり、乳頭癌(または濾胞型乳頭癌)は小基準の一つである。発癌に先行して、多発甲状腺腫が形成されることがある。本症候群においては、甲状腺癌がもっとも若年(小児)から発症する可能性のある癌であり、7歳で診断された症例が報告されている。20歳以下では約5%に甲状腺癌を発症する。さらに、*PTEN*生殖細胞系列バリエーション保持者では、良性多結節性甲状腺腫、腺腫性小結節、濾胞性腺腫などの良性疾患を30~68%に合併する(Fig. 4)。

d) 消化管病変

少なくとも1回の上部消化管内視鏡検査または大腸内視鏡検査を受けた症例のほとんど(90%以上)の症例に消化管ポリープが認められる。大腸ポリープは、病理組織学的に過誤腫性ポリープ(とくに若年性ポリープ)がもっとも多いとされるが、過形成性ポリープ、腺腫性ポリープ、神経節細胞腫なども少なからず認められる(Fig. 5)。ただし、過形成性ポリープは一般集団にも少なからず発生することから、本症候群に多いのかどうかは不明である。また、小さいポリープの生検診断のみでは、これらの鑑別が必ずしも容易ではない。大腸癌の生涯罹患リスクは9~16%であり、健常人の生涯罹患リスク(5.5%)よりも有意に高い^{9,14)}。大腸癌を合併した症例はポリープの数が多く、複数の組織型が混在する傾向にあった¹⁵⁾。

本症候群における上部消化管内視鏡検査所見に関する

報告は比較的少ないが、胃にも一定の頻度でポリープを認め、出血などの症状をきたす(Fig. 6)。本邦で行われた全国調査では、本症候群の大部分の症例において食道に多数(無数)のグリコーゲンアkantosisを有することが特徴的であった(Fig. 7)。しかし、このような食道病変は文献的には20%程度と報告されているにすぎず¹⁶⁾、この違いはこれまで上部消化管内視鏡検査が十分に行われていないで報告されていたことによる可能性がある。なお、消化管の過誤腫性ポリポーシスを呈するCowden症候群と若年性ポリポーシス症候群を併発する小児例が複数報告されている¹⁷⁾(サイドメモ4)。

サイドメモ4

■Cowden症候群/PHTSと若年性ポリポーシス症候群の併発例
Cowden症候群/PHTSの原因遺伝子である*PTEN*遺伝子と若年性ポリポーシス症候群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/PHTS(BRRSを含む)と若年性ポリポーシス症候群の両者を併発する¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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¹⁸⁾。

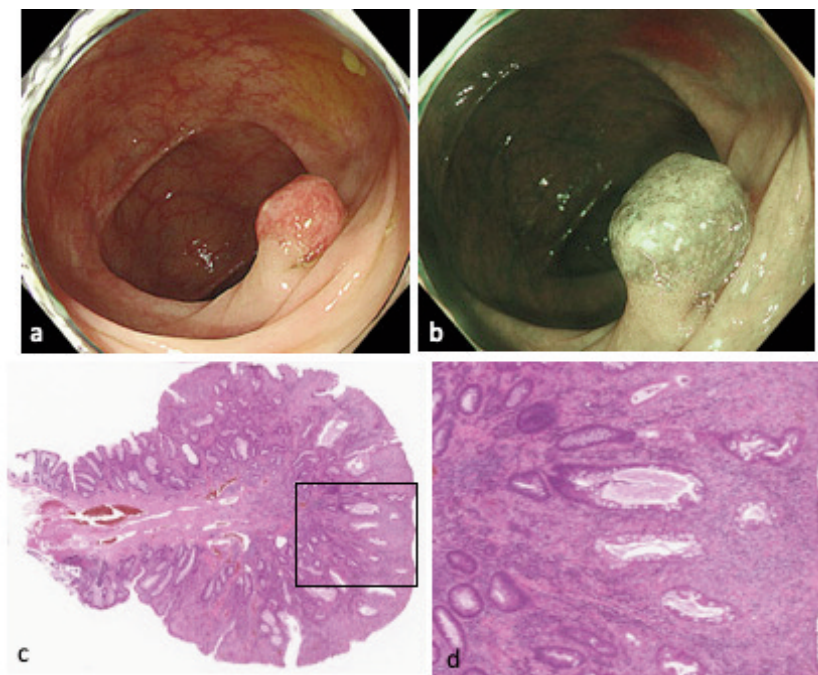


Fig. 5. 大腸ポリープ

- a. 下部消化管内視鏡検査では、横行結腸に大きさ8mmの発赤調の有茎性ポリープを認める。
- b. NBI観察では、表面に腫瘍性血管の増生は確認できない。
- c. 切除ポリープのルーペ像
- d. cの黒枠拡大像。過誤腫性ポリープとして矛盾しない組織所見である。

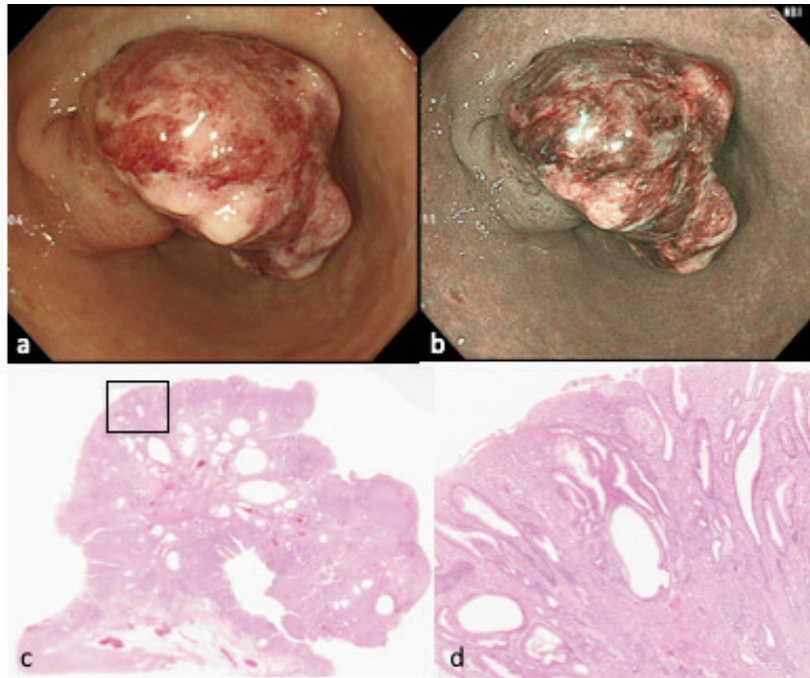


Fig.6. 胃ポリープ

- a. 大腸内視鏡検査では、幽門部に発赤調を呈する有茎性ポリープを認める。
 b. NBI観察ではやや血管が豊富であるが、腫瘍様の所見は認められない。
 c. 切除ポリープのルーペ像
 d. cの黒枠拡大像。過誤腫性ポリープとして矛盾しない組織所見である。

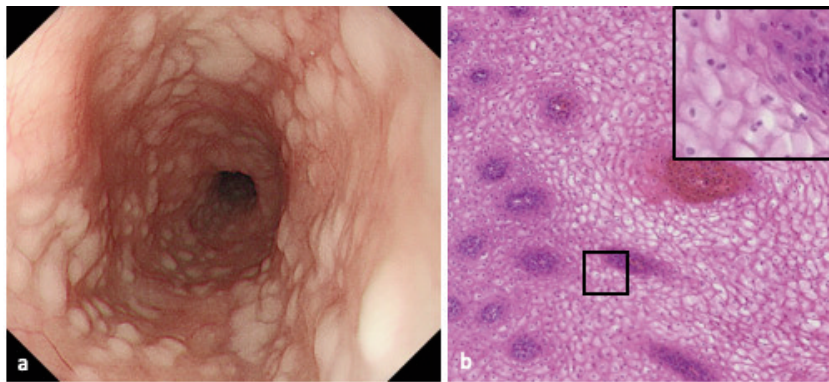


Fig. 7. 食道のグリコーゲンアcantosis

- a. 食道の内視鏡所見では白色隆起を多数認める。
 b. 明るく豊富な細胞質を有する有棘細胞の増生を認めグリコーゲンアcantosisと診断される。黒枠拡大像。

e) 子宮病変

本症候群では、子宮内膜癌及び良性子宮筋腫などをしばしば合併する。PTEN遺伝子の生殖細胞系列バリエーション保持者における子宮内膜癌の生涯罹患リスクは19~28%と報告されている^{9,13}。標準化罹患比も28~49倍と高い。診断時の平均年齢は44歳であり、50歳以下に発症することが多い。子宮筋腫や類線維腫などの良性疾患の頻度も高いが、一般女性にもしばしば認められることから、本症候群で有意に高頻度であるかは明らかにされていない。

f) 腎病変

PTEN遺伝子の生殖細胞系列バリエーション保持者における腎癌の生涯罹患リスクは34%と高く、40歳代から発症する⁹。病理組織学的には、乳頭状腎細胞癌が多く、嫌色素性腎細胞癌も報告されている。

g) 巨頭症

ほとんどの症例では、巨頭症(または長頭症)を呈する。巨頭症の定義は97パーセントイルであり、頭囲として成人女性で58cm以上、成人男性で60cm以上である。また、6

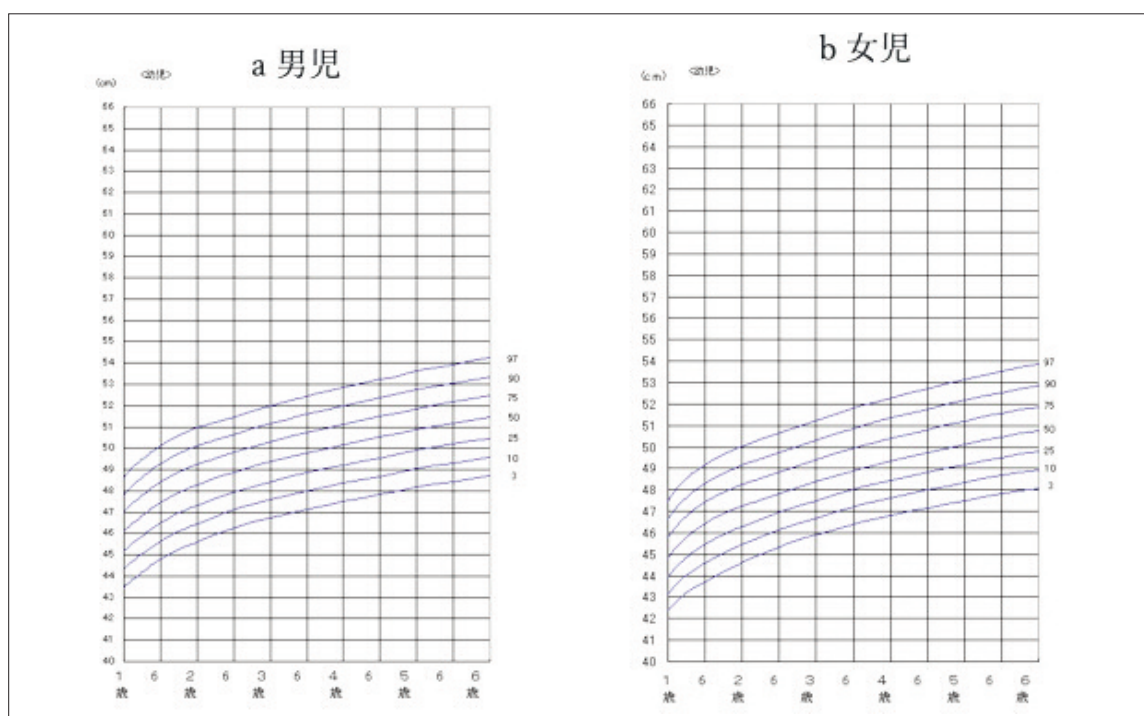


Fig. 8. 日本人幼児の頭囲曲線³⁰⁾

歳までの幼児の標準頭囲を示す (Fig. 8).

h) 成人型レルミット・ダクロス病 (Lhermitte-Duclos disease : LDD)

LDDは小脳異形成性神経節細胞腫であり、小脳の過誤腫 (良性腫瘍) である。30~40歳代に多く発症し、緩徐に増大する。進行すると脳圧亢進 (頭痛、嘔吐)、視力障害、小脳失調などを呈する。本症候群の6%にLDDを認めたという報告があり²⁰⁾、本症候群における生涯罹患リスクは32%であったとの報告がある¹⁴⁾。逆に、LDD症例の約50%がCowden症候群と報告されている。

i) 血管異常

頭蓋内や体幹、四肢にしばしば多発性血管奇形を伴う。PTEN遺伝子生殖細胞系列の病的バリエント保持者の約半数に認めるという報告がある⁹⁾。血管奇形の中でも高流速血管奇形 (fast flow) や静脈奇形が多く、動静脈奇形を呈するものもある。

j) 自閉スペクトラム症

自閉スペクトラム症は、1) 社会的コミュニケーション及び対人的相互反応の障害、2) 行動、興味、活動の限局された反復的な様式、を2兆候とする精神発達の障害であり、乳幼児期に発現する。PTEN遺伝子の生殖細胞系列の病的バリエント保持者の約17%に発症するとの報告がある²¹⁾。自閉スペクトラム症と巨頭症を有する症例の10~20%にPTEN遺伝子の生殖細胞系列バリエントを認めることが知られている。なお、自閉スペクトラム症をきたす生殖細胞系列バリエントがPTEN以外の遺伝子でも報告されている。

k) 知的障害

知的障害 (IQ70以下) を12~20%に伴うことが報告さ

れている^{10,22)}。

l) 自己免疫疾患、リンパ組織過形成

PHTSにおいては慢性甲状腺炎 (橋本病)、溶血性貧血などの自己免疫性疾患や気管支喘息を合併しやすいことが報告されている²³⁾。また、消化管 (とくに直腸) のリンパ濾胞過形成、扁桃や胸腺のリンパ濾胞過形成も報告されている。原因として、PTENの欠失によるBリンパ球の成熟障害が指摘されている。しかし、これらの発生頻度について未だ十分な症例数では検討されていない。

m) 脂肪肝及び肝癌

PTEN遺伝子のノックアウトマウスでは非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis : NASH) が認められ、肝細胞癌を発症することが知られている²⁴⁾。また、Cowden症候群/PHTSにNASHや肝細胞癌を合併した例が報告されている。しかし、ヒトにおいて脂肪肝やNASHを発症する頻度は十分には検討されておらず、肝細胞癌を合併した報告は1例報告されているのみである。

n) その他の過誤腫や腫瘍

その他に、悪性黒色腫²⁵⁾、下垂体腫瘍²⁶⁾、骨肉腫²⁷⁾、消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal stromal tumor : GIST)²⁸⁾、隆起性皮膚線維肉腫²⁹⁾などの悪性腫瘍を合併することが報告されている。

サイドメモ5

■小児期の留意点

巨頭症に伴い脳圧亢進や脳神経症状が疑われるときには脳magnetic resonance imaging (MRI) を取るべきである。また、精神運動発達の評価を考慮する。

3) 鑑別を要する疾患

(1) 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome : HBOC)

HBOCは乳癌と卵巣癌を高率に発症する症候群であり、*BRCA1* 遺伝子または *BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションにより生じる常染色体優性遺伝性疾患である。しかし、通常消化管にはポリープを認めない。また、HBOCでは過誤腫、巨頭症、血管奇形などを認めない。

(2) Peutz-Jeghers症候群 (Peutz-Jeghers syndrome : PJS)

PJSは全消化管の過誤腫性ポリポーシスと口唇、口腔、指趾の色素沈着を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。しかし、PJSは巨頭症や血管奇形を認めない。PJSの皮膚粘膜病変は色素沈着が特徴的であり、Cowden症候群とは異なる。さらに、PJSの消化管ポリポーシスは小腸に多く、有茎性ポリープが多い。

4) 他の遺伝子の生殖細胞系列バリエーションによるCowden症候群/PHTS類似疾患

本症候群に類似の症候を呈するものの中には、*PTEN* 遺伝子の生殖細胞系列バリエーションを認めない症例が存在する。これらの症例では、コハク酸デヒドロゲナーゼのサブユニット X (*SDHx*), *KLLN*, *AKT*, *PIK3CA*, *SEC23B* などの生殖細胞系列バリエーションを有することが報告されている。これらの遺伝子は、*PTEN* の関与する *PI3K/AKT/mTOR* 経路の遺伝子も含まれるが、この経路とは関係ない遺伝子もあり、未だ不明な点もある。

5) 治療

Cowden症候群/PHTSにおける癌の特徴は未だ十分に解明されていないが、共通していることは *PTEN* 遺伝子に異常を認めることである。従って、増殖速度、転移・浸潤能、薬剤感受性などは *PTEN* 遺伝子の体細胞系列バリエーションを有する癌に類似することが予想される。また、*PTEN* 蛋白質が機能する下流にある *PI3K/AKT/mTOR* 経路を阻害する薬剤が有効である可能性があり、現在臨床試験が進められている。

(1) 乳癌

本症候群に発症する乳癌の特徴に関する報告はされていない。ただし、遺伝性乳癌は、一般に乳房温存療法で治療した場合の乳房内再発率が、通常の乳癌に比して高いことが懸念されるため、術式としては乳房切除術を優先する選択肢が考えられる。薬物療法・放射線療法に関する情報は特になく、現状では一般の乳癌と同様の治療法が選択されている。

サイドメモ6

■リスク低減乳房切除術について

女性の本症候群におけるリスク低減手術に関するデータはないため、リスク低減乳房切除術については個別に検討すべきである。遺伝カウンセリングを行う際、乳癌の予防効果がどの程度か、乳房再建の選択肢もあること、および乳房再建に伴うリスクについても話

し合う必要がある。さらに、家族歴ならびに年齢と余命に伴いどの程度の乳癌リスクが残っているのかについても考慮する必要がある。遺伝カウンセリングの際に、リスク低減乳房切除術を受けた場合の心理・社会的およびQOLの側面についても言及することが重要である。

(2) 甲状腺癌

前述のように、本症候群に発症する甲状腺癌は濾胞癌または乳頭癌である。本症候群に発症する濾胞癌または乳頭癌の特徴は特に報告されていない。従って、通常の濾胞癌または乳頭癌に準じて手術療法、抗癌剤治療、放射線ヨード内用療法等を行う。手術療法は、進行度に応じて甲状腺葉切除術、亜全摘術または全摘術を行うとともにリンパ節郭清を行う。

(3) 消化管ポリープの治療 (CQ2参照)

本症候群のポリープは病理学的に過誤腫性、腺腫性、過形成性、炎症性など多様であるが、主に出血、腸閉塞、癌化などを防ぐことを目的に切除の適応を考える。腺腫性ポリープは散発性に準じて6mm以上は内視鏡的切除を行うべきである。一般的に発癌ポテンシャルの低いその他のポリープは、10mm以下であれば経過観察が良い。

(4) 子宮内膜癌

Cowden症候群/PHTSに発症する子宮内膜癌の特徴を詳細に調べた報告は無い。一般に子宮内膜癌の治療の基本は手術による子宮と両側付属器の切除である。手術において筋層浸潤の評価などで骨盤内リンパ節や傍大動脈リンパ節郭清を追加する。術後の検体評価で癌の遺残や再発リスクを評価し、再発リスクが高い場合には化学療法を行う。

現在、本症候群に発症する子宮内膜癌と散発性の子宮内膜癌を区別して治療することは行われていないが、散発性子宮内膜癌で *PTEN* の体細胞バリエーションを有する癌の予後は比較的良好であるとされる。なお、本症候群に対する子宮のリスク低減手術はまだ十分に議論されておらず、個別に話し合うべきである。

(5) 腎癌

Cowden症候群/PHTSの腎癌の特徴に関する報告はない。従って、通常の腎癌に対する治療法に準じて、手術療法や薬物療法などを行う。手術療法は、進行度に応じて腎部分切除術や根治的腎摘出術、静脈内腫瘍切除術、リンパ節郭清術等を行う。

6) サーベイランス

Cowden症候群/PHTSは癌を合併するリスクが高いため、サーベイランスを適切に行い、根治できる病期で発見することが重要である。NCCNのガイドラインのサーベイランス基準が良く用いられている。

(1) 乳癌 (CQ3参照)

女性は18歳から月1回の定期的な乳房自己検診を行う。25歳または家系内で最も低い癌発症年齢の5~10年前から、問診・視触診を行う。30歳または、家系内で最も低い癌発症年齢の5~10年前から、年1回のマンモグラフィー

やガドリニウム造影MRIを行うことが推奨されている。

(2) 甲状腺癌

7歳で甲状腺癌を発症した症例が報告されており、20歳以下の発癌リスクは約5%である。そのため、小児期を含めて、診断時から年1回の甲状腺超音波検査が推奨されている。

(3) 子宮内膜癌

30歳から、年1回の頻度で子宮内膜の(経膈)超音波検査または生検が推奨されている。ただし、本邦では生検はあまり積極的に行われていない。

(4) 大腸癌

35歳または家系内で最も低い癌発症年齢の5~10年前から、全大腸内視鏡検査を受けるべきである。その後の検査の頻度はポリポーシスの程度による。

(5) 腎細胞癌

40歳から年1回の腎超音波検査を受けることが推奨されている。

サイドメモ7

■医療費助成制度

Cowden症候群/PHTSは「カウデン(Cowden)症候群」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。

文 献

- 1) Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al.: Novel *PTEN* mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 1999 ; 7 : 267-273.
- 2) Pilarski R, Eng C: Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : 323-326.
- 3) Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al.: Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 114-116.
- 4) Eng C: Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000 ; 37 : 828-830.
- 5) Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al.: Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 1607-1616.
- 6) Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature* 2011 ; 476 : 163-169.
- 7) Lee YR, Chen M, Pandolfi PP. The functions and regulation of the *PTEN* tumour suppressor: new modes and prospects. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018 ; 19 : 547-562.
- 8) NCCN Guidelines Version 3. 2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf#search=%27NCCN+guideline%2C+hereditary+and+familial+breast+and+ovarian%27
- 9) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al.: Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 400-407.
- 10) Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al.: Predicting *PTEN* mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011 ; 48 : 505-512.
- 11) Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al.: The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986 ; 29 : 222-233.
- 12) Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, et al.: Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: An underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 47-53.
- 13) Ngeow J, Mester J, Rybicki LA, et al.: Incidence and clinical characteristics of thyroid cancer in prospective series of individuals with Cowden and Cowden-like syndrome characterized by germline *PTEN*, *SDH*, or *KLLN* alterations. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : E2063-2071.
- 14) Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al.: Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010 ; 8 : 6-14.
- 15) Heald B, Mester J, Rybicki L, et al.: Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in prospective series of *PTEN* mutation carriers. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1927-1933.
- 16) McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, et al.: GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with *PTEN* mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1429-1434.
- 17) Alimi A, Weeth-Feinstein LA, Stettner A, et al.: Overlap of Juvenile polyposis syndrome and Cowden syndrome due to de novo chromosome 10 deletion involving *BMPRIA* and *PTEN*: implications for treatment and surveillance. *Am J Med Genet A* 2015 ; 167 : 1305-1308.
- 18) 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.
- 19) Salvati 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.

20) Tan MH, Mester J, Peterson C, et al.: A clinical scoring system for selection of patients for *PTEN* mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 42-56.

21) Tilot AK, Frazier TW 2nd, Eng C: Balancing proliferation and connectivity in *PTEN*-associated autism spectrum disorder. *Neurotherapeutics* 2015 ; 12 : 609-619.

22) Hansen AM, Fryns JP: Cowden syndrome. *J Med Genet* 1995 ; 32 : 117-119.

23) Heindl M, Händel N, Ngeow J, et al.: Autoimmunity, intestinal lymphoid hyperplasia, and defects in mucosal B-cell homeostasis in patients with *PTEN* hamartoma tumor syndrome. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1093-1096.

24) Watanabe S, Horie Y, Suzuki A: Hepatocyte-specific *Pten*-deficient mice as a novel model for nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ; 33 : 161-166.

25) Greene SL, Thomas JR III, Doyle JA: Cowden's disease with associated malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1984;23:466-467.

26) Srichomkwan P, Houngngam N, Boonchaya-Anant P, et al.: Cowden syndrome and pituitary tumours. *QJM*. 2018;111:735-736.

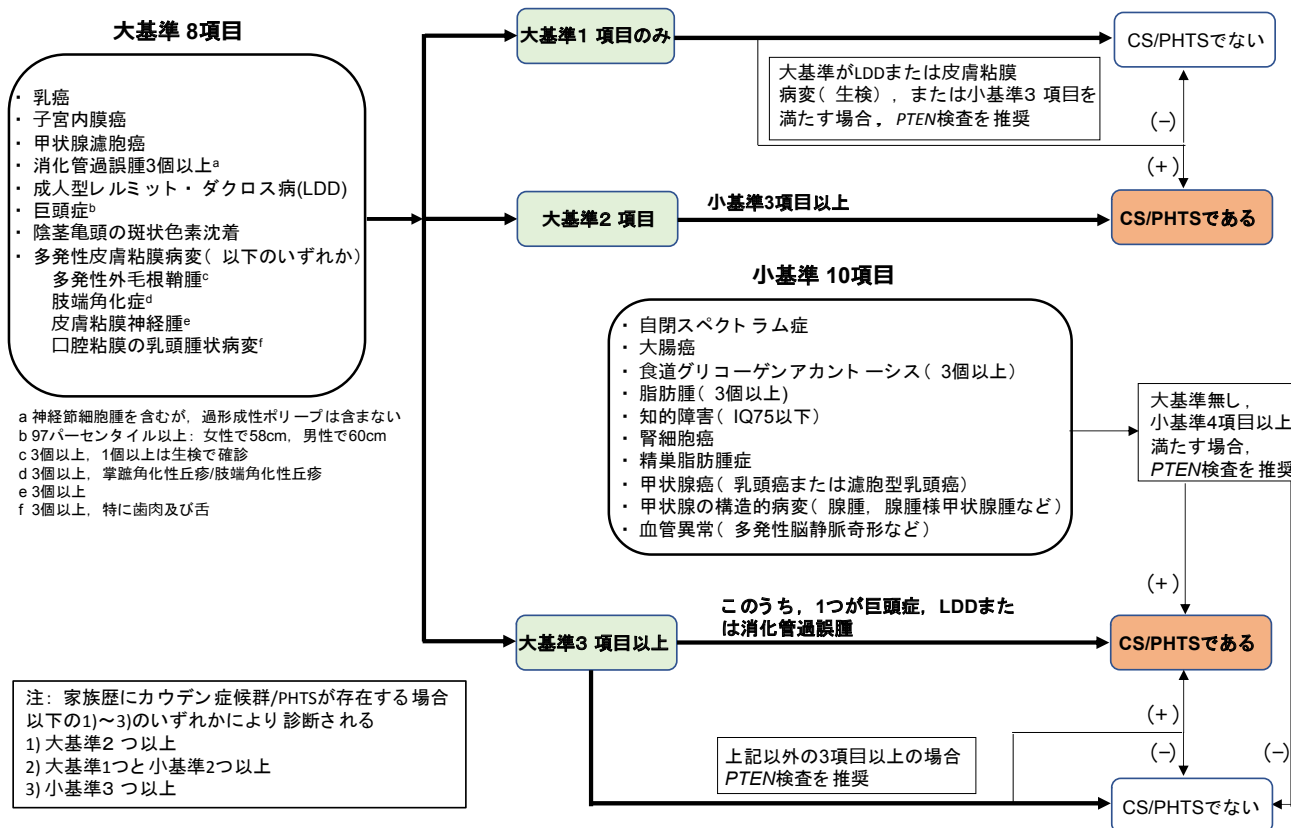
27) Lopez C, Abuel-Haija M, Pena L, et al.: Novel germline *PTEN* mutation associated with Cowden syndrome and osteosarcoma. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15:115-120.

28) Nakamura M, Hirooka Y, Yamamura T, et al.: Cowden syndrome complicated by a gastrointestinal stromal tumor. *Dig Endosc*. 2014;26:673-5.

29) Smith EH, Lan TT, Jo VY, et al.: Dermatofibrosarcoma Protuberans in a Patient With Cowden Syndrome: Revisiting the *PTEN* and *PDGF* Pathways. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:e40-3.

30) 厚生労働省平成12年乳幼児身体発育調査報告書。「一般調査および病院調査による乳幼児発育値および発育曲線について」
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4b.html>

2. 診断のためのフローチャート



CS : Cowden 症候群 (Cowden syndrome)
 PHTS : PTEN 過誤腫症候群 (PTEN hamartoma tumor syndrome)
 LDD : 成人型レルミット・ダクロス病 (Lhermitte-Duclos disease)

3. クリニカルクエスションと推奨

CQ1 Cowden症候群/ PTEN過誤腫症候群に関連する皮膚粘膜病変を認めた場合、皮膚科専門医による診察は推奨されるか？

本症候群が疑われる症例（遺伝学的検査は未実施）に関連する皮膚粘膜病変を認めた場合、皮膚科専門医を紹介することを強く推奨する。
エビデンスレベル D
推奨度 1 強い

解説

本症候群では、顔面の丘疹（外毛根鞘腫：trichilemmoma）、手足背の扁平角化性丘疹、掌蹠の角化性丘疹、口腔粘膜病変といった特徴的な皮膚粘膜病変がほぼ必発する（99～100%）^{1,2)}。これらの病変の多くは10～20歳代に生じるため、本症候群の早期診断に重要である^{1,2)}。

顔面の丘疹（外毛根鞘腫：trichilemmoma）は、顔面の中央部（眼、口、鼻、前額部）に扁平隆起性もしくは乳頭腫状の常色の小丘疹（1～5mm）が多発する。82.6～98.3%の症例にみられる²⁻⁴⁾。組織学的に典型的な外毛根鞘腫の所見がみられるのは5.7～24.8%と報告されており、18歳未満では特に得られにくい^{3,5)}。

手足背の扁平角化性丘疹は、手足背に常色からわずかに茶褐色調の扁平な角化性小丘疹（1～4mm）が散在する。63～95%の症例にみられる²⁻⁴⁾。掌蹠の角化性丘疹は、掌蹠に透光性の角化性丘疹が散在する。時に中心部陥凹を伴う。41.3～91.0%の症例にみられる²⁻⁴⁾。

口腔粘膜病変は、歯肉や口唇、頬粘膜、舌などに表面平滑で周囲の粘膜よりわずかに白色調を呈する乳頭腫状小丘疹（1～3mm）が敷石状に配列する。82.6～95%の症例にみられる²⁻⁴⁾。

近年、粘膜皮膚神経腫が皮膚粘膜病変の1つに追加されている。顔面や手、掌、脛、背部などに常色から透光性のあるドーム状隆起する丘疹で、5～10%の症例にみられる^{4,6)}。特に顔面以外に生じた場合、より診断特異的とされ、また、これまでの報告12例中5例は10歳未満で生じており、小児期に診断する手がかりとなる可能性がある⁶⁾。他の症状として、脂肪腫（38.0～56.7%）、血管奇形（6.4～21.7%）、線維腫（0.6～57.0%）、陰茎の色素斑（29.4～54.3%）が生じる^{2,4,5)}。

これらの皮膚粘膜病変のうち顔面の丘疹では、臨床的に線維毛包腫（fibrofolliculoma）、毛包上皮腫（trichoepithelioma）、毛盤腫（trichodiscoma）などの他の皮膚腫瘍との鑑別が難しいため、顔面以外の皮膚粘膜病変が乏しい場合には少なくとも1ヶ所を生検で確認する必要がある⁷⁾。若年者では、典型的な外毛根鞘腫の組織像を示すことは少ないため、複数ヶ所を生検を行うことも提案されている^{3,4)}。日本人患者における皮膚癌発症リスクは不明である。

システマティックレビューでは、質の高いrandomized controlled trial, cohort study, case control studyは存在しないため、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、これまでのCase seriesをまとめると、上述の皮膚粘膜病変を適切に診断することが重要である。皮膚科以外の医師がこれらの皮膚粘膜病変を疑った場合には、生検による組織診断を含め、皮膚科専門医と適切に連携することが推奨され、強い推奨とした。

文献

- 1) Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP, et al.: Cowden disease: a review. *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 : 645-652. (RV)
- 2) Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al.: The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986 ; 29 : 222-233. (CAハンドサーチ)
- 3) 沈國雄: Cowden病. *西日皮膚*. 1999 ; 61 : 304-309.(CR)
- 4) Salem OS, Steck WD: Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 1983 ; 8 : 686-696. (CRハンドサーチ)
- 5) Tan MH, Mester J, Peterson C, et al.: A clinical scoring system for selection of patients for *PTEN* mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 42-56. (CSハンドサーチ)
- 6) Schaffer JV, Kamino H, Witkiewicz A, et al.: Mucocutaneous neuromas: an underrecognized manifestation of *PTEN* hamartoma-tumor syndrome. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 625-632. (CR)
- 7) Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al.: Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 1607-1616. (SR)

一般市民向け解説

カウデン（Cowden）症候群/PTEN過誤腫症候群では、顔面、手足の甲、手のひらや足の裏の皮膚に病変（正常色の小さなぶつぶつ）が出来ます。また、口の中、歯茎や唇などの粘膜にも病変（白い小さなぶつぶつ）が出来ます。このような場所の皮膚粘膜病変が特徴的ではほぼ必発し、多くは10歳～20歳代に生じるため、早期診断に重要です。

顔面の病変は、顔面の中央部（眼、口、鼻、額）に生じる5mmまでの病変で、組織学的（医学的には）には外毛根鞘腫（がいもうこんしょうしゅ）という良性の病変を示すことが典型的とされています。見た目だけでは、線維毛包腫（せんいもうほうしゅ）、毛包上皮腫（もうほうじょうしゅ）、毛盤腫（もうばんしゅ）などの他の良性の病変と区別することが難しいため、少なくとも1ヶ所は皮膚を生検（病変の一部を採取）し確認する必要があります。若い方は典型的な外毛根鞘腫の組織像を示すことが少ないため、複数ヶ所を生検を行うことも提案されています。

その他、粘膜皮膚神経腫(ねんまくひふしんけいしゅ)、脂肪腫(しぼうしゅ)、血管奇形(けっかんきけい)、線維腫(せんいしゅ)、陰茎(いんけい)の色素斑(しきそはん)が生じることもあります。日本人患者における皮膚がん発症リスクは不明です。

これまでの症例報告をまとめると、以上のような皮膚粘膜病変を適切に診断することが重要です。これらの皮膚粘膜病変が疑われる場合には、皮膚科専門医を受診することが推奨されます。

CQ2

Cowden症候群/ PTEN過誤腫症候群の消化管ポリープを切除することは推奨されるか？

本症候群では、一般集団に比べて大腸癌の発生リスクが高いことから、その前病変と考えらる大腸ポリープを切除する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

本症候群では、全消化管に高頻度にポリープを発症することが知られている¹⁾。ポリープはしばしば小児期から発生し、最若年者では2歳10か月の症例が報告されている²⁾。臨床的に問題となるのは、消化管ポリープからの出血、腸閉塞ならびに癌化である。本症候群の消化管ポリープが出血や腸閉塞をきたす頻度は不明であり、ポリープからの癌化例も報告されていない。しかし、実際に胃や大腸ポリープから出血をきたした症例や、小腸や大腸に腸閉塞をきたした症例が報告されており、これらの可能性があるポリープは切除するべきである。

消化管癌の発生に関する報告は大腸癌がほとんどであり、その頻度は2~15%である。発症リスクは30歳後半から上昇し³⁾、平均年齢は44~47歳である⁴⁾。本症候群のポリープの組織型は、過形成性、炎症性、過誤腫性、腺腫性など多様である。これらのポリープから癌化すると考えられるが、どのポリープからどのような機序で癌化するのか詳細は不明である。

これまでに大腸ポリープの切除により大腸癌の発生を抑制し、生命予後を改善したという研究(エビデンス)はない。しかし、これまでの症例の集積などから、本症では一般集団に比べて大腸癌発症リスクが高いことは明らかであり、その前癌病変と考えられる大腸ポリープを切除することを弱く推奨する。とくに、内視鏡的に癌化が疑われる病変や、一般に発癌リスクのあるとされる腺腫や過誤腫などは切除することで大腸癌の発生を抑制することが期待される。本症においてポリープ切除の適応病変を示すエビデンスは無いものの、腺腫性ポリープは散発性に準じて6mm以上を切除するべきである。過誤腫性ポリープは、他の過誤腫性ポリープ症候群における治療適応を参考にすると10mm

以上を切除することが望ましい⁵⁾。ただし、過誤腫性ポリープと過形成性ポリープなど他のポリープとの鑑別は、生検のみでは必ずしも容易でないことを理解しておく必要がある。

大腸癌のサーベイランスとして National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 診療ガイドライン⁶⁾では、「35歳以降5年毎の全大腸内視鏡検査(近親者に40歳以下での大腸癌患者がいれば、最も若年での大腸癌発症年齢より5~10年早期に開始する。症状やポリープの有無に応じてより頻繁に施行する)」が提案されている。サーベイランスの間隔は、ポリープがなければ3年毎⁷⁾、腺腫や多発ポリープ例では1~2年毎⁸⁾、ポリープに腺腫がないあるいはポリープを認めなければ3~5年毎⁴⁾とする報告がある。一方、上部消化管内視鏡検査は、15歳から開始して十二指腸ポリープがあれば2~3年毎のサーベイランスが推奨されている⁸⁾。小腸に関する報告はこれまでにない。

文献

- 1) 亀田昌司, 蔵原晃一, 長末智寛, 他: 小腸・大腸病変からみた消化管ポリープの鑑別. *INTESTINE* 2016 ; 20 : 297-305. (RV)
- 2) Hansen-Kiss E, Beinkampen S, Adler B, et al.: A retrospective chart review of the features of PTEN hamartoma tumor syndrome in children. *J Med Genet* 2017 ; 54 : 471-478. (CA)
- 3) Heald B, Mester J, Rybicki L, et al.: Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1927-1933. (CS)
- 4) Stanich PP, Pilarski R, Rock J, et al.: Colonic manifestations of PTEN hamartoma tumor syndrome: case series and systematic review. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 1833-1838. (CA)
- 5) 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)
- 6) NCCN Guidelines Version 3. 2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf#search=%27NCCN+guideline%2C+hereditary+and+familial+breast+and+ovarian%27
- 7) Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al.: High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Med Genet* 2013 ; 50 : 255-263. (CA)
- 8) de Latour RA, Kilaru SM, Gross SA: Management of small bowel polyps: A literature review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017 ; 31 : 401-408. (RV)

一般市民向け解説

カウデン (Cowden) 症候群/PTEN 過誤腫症候群では消化管にポリープが発生することが知られています。ポリープには、良性のものやがん化に関与するものまでが含まれています。これまでの報告では、大腸がんの発生が2~15%と報告されています。したがって、内視鏡的にがん化のリスクのあるポリープは切除することでがんの発生を予防できる可能性があります。大腸がんの発生年齢の平均が40歳半ばとされていますので、30歳後半からがん化のリスクが増加するものと推測されます。がんの予防や早期発見のために35歳以降に大腸の内視鏡検査を行うことが勧められています。海外のガイドラインでは近親者に40歳以下での大腸がんの方がいれば5~10年早めの検査が推奨されています。検査は、ポリープの数や組織によってがんの発生リスクが異なりますので過誤腫や腺腫成分のあるポリープや多発例では、1~2年毎、腺腫のない多発ポリープ例では3年毎、ポリープを認めなければ5年毎施行することが目安となっています。上部消化管に関しては十二指腸ポリープがあれば2~3年毎の検査が推奨されていますが、小腸に関する指針は出されていません。

強いエビデンスとして推奨される文献はありませんが、本症では大腸がんの発生リスクが高いと考えられますので内視鏡的にリスクがあると考えられるポリープは切除することが推奨されます。

CQ3

Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群における乳房のサーベイランスは推奨されるか？

本症候群の女性では乳癌発症リスクが高いことから、マンモグラフィや造影MRI検査による乳房のサーベイランスを強く推奨する。

エビデンスレベル B

推奨度 1 強い

解説

本症候群の女性患者における生涯の乳癌発症率は、25~85%とばらつきがあるもののいずれも高い¹⁻⁵⁾。とくに、最近のPTEN遺伝子の生殖細胞系列病的バリエーションを対象とした多数例の検討では77~85%に乳癌を発症すると報告されている^{4,5)}。平均発症年齢は38~50歳であり、30歳頃からリスクが上昇する^{4,5)}。病理組織学的には大部分が乳管癌であるが、小葉癌もある²⁾。ただし、乳癌発症頻度については、選択バイアス (selection bias) があることも指摘されている。一方、本症候群における男性乳癌はこれまで2例報告されているのみであり、きわめて稀である⁶⁾。

Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群 (PHTS) では、基本的に乳腺の乳管、小葉、間質などに広く異常をきたす²⁾。とくに間質の線維化と硝子化をきたすことが特徴的であり、線維性硝子化結節を高頻度に認め、これらは過誤腫と類似した所見である⁷⁾。本症候群の67~89%にこのような

乳腺過誤腫の所見を、74%に悪性所見 (多くは乳管癌) を認めることが報告されている^{2,7,8)}。良性病変としては、その他に線維性腺腫、乳管過形成、嚢胞など多彩な所見を呈する。良性病変はしばしば多発し、良性病変に混在して癌を認めることがあり、癌の鑑別に留意する必要がある。ただし、これらの研究は必ずしも十分な症例数を調べたものではなく、本症候群の女性が一般集団に比べて良性病変の罹患率が高い、というエビデンスは不十分とされる。

これまでに、Cowden症候群/PHTSにおける乳房サーベイランスの意義を検討した報告はない。しかし、遺伝性乳癌卵巣癌症候群などの乳癌の高リスク女性のエビデンスを参照すると、マンモグラフィやガドリニウム造影MRI検査によるサーベイランスの有効性が示唆される。感度はMRI検査の方が高いことは良く知られているが、コスト及び造影剤使用のリスクからMRI検査のみを一律に推奨はするものではない。また、本症候群では良性病変が多いとの報告があり、癌との鑑別が重要である。

以上のように、Cowden症候群/PHTSにおける乳癌の発症頻度は高く、30歳頃からリスクが上昇することはほぼ間違いないと考えられるため、他の乳癌高リスクグループと同様に乳房のサーベイランスを行うことを強く推奨する。

日本での本症候群における乳房サーベイランス法は確立していないが、「NCCN乳癌および卵巣癌における遺伝学的/家族性リスク評価2018年第1版」⁹⁾に準じて、以下のようにサーベイランスを行うことを推奨する。

- ・18歳から乳房自己検診開始する。
- ・25歳または家系内で最も低い乳癌発症年齢の5~10歳前 (いずれか早い方) から、6~12か月毎の間診・視触診を開始する。
- ・30~35歳または家系内で最も低い乳癌発症年齢の5~10歳前 (いずれか早い方) から年1回のマンモグラフィまたはガドリニウム造影MRI検査によるスクリーニングを開始する。

文献

- 1) Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al.: The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. Clin Genet 1986 ; 29 : 222-233. (CAハンドサーチ)
- 2) Schragger CA, Schneider D, Gruener AC, et al.: Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: An underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. Hum Pathol 1998 ; 29 : 47-53. (CA)
- 3) Milas M, Mester J, Metzger R, et al.: Should patients with Cowden syndrome undergo prophylactic thyroidectomy? Surgery 2012 ; 152 : 1201-1210. (CC)
- 4) Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al.: High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. J Med Genet 2013 ; 50 : 255-263. (CA)
- 5) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al.:

- Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 400-407. (CO)
- 6) Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al.: Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline *PTEN* mutations. *J Med Genet* 2001 ; 38 : 159-164. (CR)
- 7) Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, et al.: Similarities of cutaneous and breast pathology in Cowden's Syndrome. *Exp Dermatol* 1998 ; 7 : 380-390. (CA)
- 8) Pilarski R: Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009 ; 18 : 13-27. (COハンドサーチ)
- 9) NCCN Guidelines Version 3. 2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf#search=%27NCCN+guideline%2C+hereditary+and+familial+breast+and+ovarian%27\(CPG\)](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf#search=%27NCCN+guideline%2C+hereditary+and+familial+breast+and+ovarian%27(CPG))

一般市民向け解説

カウデン (Cowden) 症候群/ PTEN 過誤腫症候群は比較的稀な疾患であるため、その乳がんリスクに関する報告はかなり少ないのが現状です。カウデン症候群の女性では、30歳頃から発がんリスクが上昇し、生涯の乳がん発症リスクは25~85%とされています。報告によりかなりばらつきはありますが、乳がんの発症リスクが高いことは確実です。乳がん検診の方法としては、カウデン症候群より乳がんリスクの高い「遺伝性乳がん卵巣がん」の推奨内容に準じて、「18歳から乳房自己検診開始する。25歳または家系内で最も低い乳がん発症年齢の5~10歳前(いずれか早い方)から、6~12か月毎の問診・視触診を開始する。30~35歳または家系内で最も低い乳がん発症年齢の5~10歳前(いずれか早い方)から年1回のマンモグラフィまたは造影剤(ガドリニウム)を用いたMRI検査によるスクリーニングを開始する。」ことを推奨します。

CQ4

Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群が疑われる症例にPTENの遺伝学的検査は推奨されるか?

本症候群が疑われる症例にPTENの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 C

推奨度 2 弱い

解説

Cowden症候群/PTEN過誤腫症候群(PHTS)の臨床診断基準にPTENの遺伝学的検査は含まれていない。しかし、PTEN遺伝子の病的バリエーションが認められれば、臨床診断基準を満たさなくても本症候群と診断され、乳癌、甲

状腺癌、子宮内膜癌、腎細胞癌、大腸癌の生涯発症リスクが高いことが報告されている¹⁾。そのため、PTENの遺伝学的検査は本症候群の診断、発癌リスクの把握と適切なサーベイランスを行う上で重要である。また、血縁者における本症候群の診断及び発癌リスク、適切なサーベイランスという観点からも推奨される。ただし、PTENの遺伝学的検査を行うにあたっては、検査の感度や限界などの正しい情報を提供し、適切な遺伝カウンセリングを行った後、検査を受けるかどうかのインフォームド・コンセントを得て行うべきである。

どのような症例に遺伝学的検査を実施すべきかのエビデンスレベルの高い研究はない。そのため、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のCowden症候群/PHTS診療ガイドライン²⁾では、以下の1~4)を対象にPTEN遺伝学的検査を推奨している。

- 1) PTEN遺伝子の病的バリエーションが既知の家系の血縁者
- 2) Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群(BRRS)の既往歴を有するもの
- 3) Cowden症候群の臨床診断基準を満たすもの
(大基準2つ以上と小基準3つ以上、または大基準3つ以上であり、このうちの1つが巨頭症、成人型レルミット・ダクロス病(Lhermitte-Duclos disease:LDD)または消化管過誤腫であること)
- 4) Cowden症候群の臨床診断基準を満たさないが、LDD、または生検で確診された皮膚粘膜病変、または大基準1つと小基準3つ以上、または小基準4つ以上を有するもの

最近のPTENの遺伝学的検査では、Cowden症候群の約80%に病的バリエーションを認めるが、約10%に通常の検査では検出できない欠失や重複あるいはプロモーター領域の塩基配列異常が認められるとされる^{3,4)}。従って、PTENに異常がなくてもCowden症候群を否定しきれない。つまり、现阶段ではPTENの遺伝学的検査で病的バリエーションが同定されなくても、Cowden症候群/PHTSの臨床診断基準を満たしていれば本症候群と診断されることになる。

以上より、本症候群が疑われる患者に対するPTENの遺伝学的検査は、本症候群の確定診断と癌のサーベイランスへの活用のメリットを考慮して推奨される。しかし、どのような患者を対象にどのような遺伝学的検査を実施すれば、どの程度確定診断や癌のサーベイランスなどにメリットが得られるのかについては十分な情報が得られておらず、エビデンスレベルはCと判断した。

サイドメモ8

■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、「成年期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

記載されているが、Cowden 症候群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であると考えられるが、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) Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al.: Lifetime cancer risks in individuals with germline *PTEN* mutations. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 400-407. (CO)
- 2) NCCN Guidelines Version 3. 2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf#search=%27NCCN+guideline%2C+hereditary+and+familial+breast+and+ovarian%27\(CPG\)](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf#search=%27NCCN+guideline%2C+hereditary+and+familial+breast+and+ovarian%27(CPG))
- 3) Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al.: Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 1607-1616. (SR)
- 4) Pilarski R, Eng C: Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet* 2004 ; 41 : 323-326. (RV)

一般市民向け解説

PTEN と呼ばれる遺伝子はカウデン (Cowden) 症候群/*PTEN* 過誤腫症候群の原因となる遺伝子であり、*PTEN* 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) を有する人は、診断基準を満たさなくても本症候群と診断されます。*PTEN* 過誤腫症候群では、乳がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、腎細胞がん、大腸がんなどの発症リスクが高いことから、定期的に検査を受けることが推奨されます。*PTEN* 過誤腫症候群には、カウデン症候群、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群、プロテウス様症候群、プロテウス症候群などが含まれます。*PTEN* 過誤腫症候群は、年齢により症状の出現がやや異なり、成人ではカウデン症候群の症状が揃うことが多く、小児では特徴的な症状からバナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群と診断されることがあります。このように、カウデン症候群が疑わ

れる患者さんに対する *PTEN* の遺伝学的検査は、*PTEN* 過誤腫症候群であるのかどうかを調べるために、また、*PTEN* 過誤腫症候群であればがんのサーベイランスへの活用のメリットを考慮して推奨されます。また、血縁者の方における *PTEN* 過誤腫症候群の診断や発がんリスク、適切なサーベイランスという観点からも推奨されます。ただし、*PTEN* の遺伝学的検査を行うときには、検査の感度や限界などの正しい情報を提供し、適切な遺伝カウンセリングを行ったのち、インフォームド・コンセントを得て行うことをおすすめします。

Japanese Clinical Guidelines 2020 for Diagnosis and Treatment of Cowden syndrome/*PTEN* hamartoma tumor syndrome in Children and Adults

Tetsuji Takayama^{*1}, Masahiro Igarashi^{*2}, Shozo Ohsumi^{*3}, Shiro Oka^{*4}, Fumihiko Kakuta^{*5}, Yoshiaki Kubo^{*6}, Hideki Kumagai^{*7}, Mika Sasaki^{*8}, Tamotsu Sugai^{*9}, Kokichi Sugano^{*10}, Yuko Takeda^{*11}, Hisashi Doyama^{*12}, Kouji Banno^{*13}, Suguru Fukahori^{*14}, Yoichi Furukawa^{*15}, Takahiro Horimatsu^{*16}, Naoki Muguruma^{*17}, Hideki Ishikawa^{*18}, Takeo Iwama^{*19}, Yasushi Okazaki^{*20}, Yutaka Saito^{*21}, Nariaki Matsuura^{*22}, Michihiro Mutoh^{*23}, Naohiro Tomita^{*24}, Takashi Akiyama^{*25}, Toshiki Yamamoto^{*26}, Hideyuki Ishida^{*18}, Yoshiko Nakayama^{*26}

^{*1} Department of Gastroenterology and Oncology, Institute of Biomedical Science, Tokushima University Graduate School

^{*2} Department of Lower GI Medicine, Cancer Institute Hospital

^{*3} Department of Breast Oncology, NHO Shikoku Cancer Center

^{*4} Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital

^{*5} Division of General Pediatrics and Gastroenterology, Miyagi Children's Hospital

^{*6} Department of Dermatology, Tokushima University Graduate School of Medical Science

^{*7} Department of Pediatrics, Jichi Medical University

^{*8} Department of Pediatrics, National Hospital Organization Morioka Medical Center

^{*9} Department of Molecular Diagnostic Pathology, Iwate Medical University

^{*10} Oncogene Res Unit, Cancer Prevention Unit Tochigi Cancer Center Research Institute · Cancer Prevention, Genetic Counseling Clinic, Genome Center, Tochigi Cancer Center

^{*11} Faculty of Nursing and Medical care, Graduate School of Health Management, Keio University

^{*12} Department of Gastroenterology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

^{*13} Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine

^{*14} Department of pediatric surgery, Kurume university school of medicine

^{*15} Institute of Medical Science, The University of Tokyo

- *¹⁶ *Department of Real World Data Research and Development, Graduate School of Medicine, Kyoto University*
- *¹⁷ *Department of Molecular-Targeting Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine · Ishikawa Gastroenterology Clinic*
- *¹⁸ *Department of Digestive Tract and General Surgery, Saitama Medical Center, Saitama Medical University*
- *¹⁹ *Intractable Disease Research Center, Graduate School of Medicine, Juntendo University*
- *²⁰ *Endoscopy Division, National Cancer Center Hospital*
- *²¹ *Osaka International Cancer Institute*
- *²² *Department of Molecular-Targeting Prevention, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*
- *²³ *Cancer Treatment Center, Toyonaka Municipal Hospital*
- *²⁴ *Department of Pediatric Surgery, Chuden Hospital*
- *²⁵ *Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine*
- *²⁶ *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

Cowden syndrome (CS)/PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) is an autosomal-dominantly

inherited rare condition caused by germline pathogenic variants of the *PTEN* gene. It is associated with multiple hamartomatous lesions in various organs and tissues, including the gastrointestinal tract, skin, mucous membranes, breast, thyroid, endometrium, and brain. Macrocephaly or multiple characteristic mucocutaneous lesions commonly develop by twenties. This syndrome is occasionally diagnosed in childhood by multiple gastrointestinal lesions, autism spectrum disorders, and intellectual disability. CS/PHTS may be identified by multigene panel testing in patients with cancer. Appropriate surveillance is required because patients may develop malignant tumors such as the breast cancer, thyroid cancer, endometrial cancer, colorectal cancer, and renal cancer.

The present clinical guidelines explain the principles in the diagnosis and management of CS/PHTS, 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 : Cowden syndrome, PTEN hamartoma tumor syndrome, child, adult, *PTEN*