厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 29 年度）

IgG4 関連疾患における疫学調査

研究分担者　氏名　石川秀樹　所属先　京都府立医科大学　役職　特任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患について、疾患レジストリ、全国頻度調査、前向き登録追跡研究の疫学研究の実施可能性について調査した。疾患レジストリは、AMED 難病プラットフォームによる実施のための項目等について、班員に対して調査を行った。全国頻度調査については、厚労省難病班「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（研究代表者：中村好一）」と共同で実施するための準備を行った。前向き登録追跡研究については、「消化管良性多発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（研究代表者：石川秀樹）」と共同で、コンセプトシートの作成を行った。次年度より、これらの疫学調査の臨床試験計画書を作成し、倫理審査委員会などの承認を得て実際に開始する予定である。

共同研究者
岡崎和一（関西医科大学　内科学第三講座）
内田一茂（関西医科大学　内科学第三講座）
仲野俊成（関西医科大学　大学情報センター）
池浦　司（関西医科大学　内科学第三講座）

A. 研究目的

IgG4 関連疾患について、下記の３つの疫学研究の実施可能性を調査する。

1)　疾患レジストリ
2)　全国頻度調査
3)　前向き登録追跡研究

B. 研究方法

1)　疾患レジストリ

「IgG4 関連疾患レジストリに関するアンケート（参考資料１）」を作成し、8 分野長に対してアンケートを実施した。

2018 年 4 月より指定難病のレジストリとして稼働する予定の AMED 難病プラットフォームについて、厚労省や AMED の担当者と面談し、情報を収集する。

2)　全国頻度調査

厚労省難病班「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（研究代表者：中村好一）」のアンケートに回答し、班会議に出席し、IgG4 関連疾患の中村班と共同での全国頻度調査の実施可能性について検討する。

3)　前向き登録追跡研究

厚労省難病班「消化管良性多発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（研究代表者：石川秀樹）」と共同で、希少疾患における前向き登録追跡研究のワーキンググループを倫理学者、法律学者、統計学者などの協力を得て構築した。数回の会議を実施してコンセプトシートを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、関係各省の倫理指針や、臨床研究法、個人情報保護法などに従い実施する。

C. 研究結果

1)　疾患レジストリ
8 分野長よりアンケートを収集し、その内容を集計した（参考資料２）。それぞれの臓器において、レジストリに対する考えに大きな相違があることが判明した。

2)　全国頻度調査
中村班に出席し、IgG4 関連疾患のこれまでの全国頻度調査についての結果を報告、IgG4 関連疾患の特徴及び全国調査実施における問題点を提示した。
班会議において、中村班の班員より、下記のコメントがあった。
・診断基準は確定しているのか、疫学記述調査では、誰が見てもぶれないで確実に診断できる基準を定めることが大切である。
・疾患スペクトラムを見る質的研究も大切であろう
・IgG4 血症の測定系は安定しているのか。
・硬膜 IgG4 疾患だけでも 300 例程度集計した研究がある。岡崎班で把握できていない疾患を研究している研究グループにも声をかける必要があるのではないか。
・頻度調査は、「Definite」だけでなく、「Probable」「Possible」も集計に入れて、それぞれのカテゴリー別に頻度をみるのはどうだろうか。
・アミロイドーシス全身疾患としてよく似ているため、その全国調査の方法を参考にするのはどうか。
これらのコメントを参考に、中村班と共同で全国頻度調査を行うことを検討することになった。

3)　前向き登録追跡研究
数回の会議ののち、前向き登録追跡研究のコンセプトシートを作成した。そのコンセプトシートに従い、まず、Cowden 症候群について、徳島大学消化器内科教授の高山哲治先生を研究代表者として臨床研究計画書を作成し、徳島大学の倫理審査委員会に申請することにした。

D.　考察
IgG4 関連疾患の診断基準がそれぞれの臓器により異なるため、1 疾患としての登録、集計、頻度調査、コホート研究することに問題点が多いと考えられた。

1)　疾患レジストリ
IgG4 関連疾患は、全身の種々の臓器に特異的な所見を呈する疾患であり、それを診療する科も多岐にわたるため、それぞれの専門分野において重要と考える点は異なるため、全体として所見等とまとめて１つの登録システムで登録することの困難さが明らかになった。
AMED 難病プラットフォームは、高い質が担保されたシステムであり、書類のひな形なども豊富に用意されており利用価値は高いと考えるが、継続的使用における費用負担、追跡データの把握、入力、維持などについての人的サポートを継続的に支援してもらえる仕組みになることを期待する。
指定難病において利用価値が高いと考えられる臨床個人票とのリンクの実現も期待するが、本疾患における指定難病の要件が極めて重症例に限られるため、臨床個人票のみでは IgG4 関連疾患全体像の把握は困難と考える。

2)　全国頻度調査
全国頻度調査については、自己免疫性膵炎調査とも連携しつつ行う必要があると思われる。IgG4 関連疾患全体での全国頻度調査については、集計する対象の診断基準を明確にする必要があり、それが決まってから実施するか、各臓器別の頻度調査を行うかを決める必要があると考えられた。

3)　前向き登録追跡研究
石川班と共同で検討した希少疾患を対象とした前向き登録追跡研究については、IgG4 関連疾患全体を対象とするには患者数が多いため、本システムはそぐわない可能性がある。IgG4 関連疾患のなかでも、厳重な追跡を行い、発癌や予後を把握する必要のある病態に限定すれば、本システムを用いることにより有用な知見が得られると考える。今後、どのような病態を厳重に追跡することが望ましいかについて検討すべきと考える。

E. 結論
　次年度より、これらの疫学調査の臨床試験計画書を作成し、倫理審査委員会などの承認を得て実際に開始する予定である。

F. 健康危険情報
　なし

G. 研究発表
1.論文発表
【書籍】
石川秀樹．大腸がん化学予防介入試験ーアスピリンを中心に．がん転移学　上ーがん転移のメカニズムと治療戦略：その基礎と臨床　日本臨牀　東京　112-116, 2017
牟礼佳苗，石川秀樹．アスピリンの大腸がん予防効果．今井眞一郎、吉野純、鍋島陽一編　実験医学増刊号　羊土社　東京　124-129, 2017
【論文】

1. 石川秀樹．大腸がんの化学予防．診断と治療　106:25-28, 2018.
2. Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, Ikematsu H, Kobayashi N, Hozawa A, Kushima R, Murakami Y, Ishikawa H, Nakajima T, Otake Y, Sakamoto T, Matsumoto M, Abe S, Mori M, Fujii T, Saito Y. Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study. Jpn J Clin Oncol 13:118-122, 2017.
3. Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, Ishikawa H. Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution. Fam Cancer 16:91-98, 2017.
4. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. Gastric Cancer 20:28-38, 2017.
5. Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, Yoshida N, Hisada T, Kiriyama S, Matsuda K, Hayashi Y, Matsuda T, Osera S, Kaneko K, Utano K, Naito Y, Ishihara H, Kato M, Yoshimura K, Ishikawa H, Yamamoto H, Saito S. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 86:386-394, 2017.
6. Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Konishi K, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T,

Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Ishikawa H, Muto M. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer. PLoS One e0175182, 2017.

7. **中島健，石川秀樹，斎藤豊．腺腫性ポリポーシス―遺伝性大腸癌診断ガイドラインの解説と実臨床での対応―．日本消化器病学会雑誌** 114:413-421, 2017.
8. **柚木崎紘司，村上雅也，松本裕子，菊池珠希，山﨑之良，宮本勇人，内橋孝史，井上祐真，川端一美，田村公祐，李兆亮，杉田光司，宮﨑純一，田中弘教，石川秀樹，阿部孝．** MG-P(**クエン酸マグネシウム製剤**)**準高張液を用いた大腸内視鏡検査前処置法の評価―非高齢者における有用性と安全性の評価―．新薬と臨牀** 66:918-925, 2017.
9. Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Hori S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. Endoscopy 49:957-967, 2017.
10. Yamazaki H, Fujieda M, Shimizu M, Shiotani A, Shimabukuro M, Mure K, Takeshita T, Ishikawa H. Effects of meat intake frequency and polymorphic cytochrome P450 2A6 activity on individual colorectal tumour risk in a Japanese cohort. Journal of cancer therapy 8:645-652, 2017.
11. **工藤豊樹，斎藤豊，池松弘朗，堀田欣一，竹内洋司，石川秀樹，森悠一，前田康晴，工藤進英．通常内視鏡における存在診断能向上の検討　超高角視野内視鏡** a. FUSE. INTESTINE 21:421-428, 2017.
12. **浦岡俊夫，田中信治，松本主之，斎藤豊，斎藤彰一，松田尚久，岡志郎，森山智彦，緒方晴彦，矢作直久，石川秀樹，田尻久雄．　通常内視鏡における存在診断能向上の検討　超高角視野内視鏡　ｂ.オリンパス．** INTESTINE 21:429-433, 2017.
13. **浦岡俊夫，田中信治，松本主之，斎藤豊，斎藤彰一，松田尚久，岡志郎，森山智彦，田尻久雄，緒方晴彦，矢作直久，石川秀樹．　広角内視鏡** Extra-wide-angle-view colonoscope **の開発と有用性（第二報）．胃と腸** 52:1200-1204,

2017.

14. Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T. Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. Dig Dis Sci 62:3325-3335, 2017.
15. 石川秀樹. 大腸癌罹患と死亡の減少を目指した先制医療の現状と将来展望. 臨床消化器内科 32:1597-1601, 2017.
16. 武藤倫弘, 石川秀樹. 介入研究からのがん予防のエビデンス 医学のあゆみ 261:879-882, 2017.

２. 学会発表

1. 石川秀樹 Probiotics and Prevention of Colorectal Cancer Southeast Asia Public Health Nutrition Conference Kuala Lumpur, Malaysia 2017/5/18.
2. 石川秀樹 がん予防情報発信のあり方に関して　第24回日本がん予防学会認定セミナー 大阪 2017/6/17.
3. 石川秀樹、内野眞也、道倉雅仁、宮内昭、吉田輝彦、菅野康吉、江副康正、酒井敏行 甲状腺乳頭癌篩型亜型手術３年後に転移性肺癌を認めた家族性大腸腺腫症の１症例 第５回日本家族性大腸腺腫症研究会 東京 2017/9/8.
4. 石川秀樹 先制医療による大腸癌予防開発 広島消化管フォーラム 2017 広島 2017/10/4.
5. 石川秀樹 大腸癌予防研究の進捗状況　第９回 OKAYAMA GUT STUDY GROUP(O-GUTS) 岡山 2017/11/11.
6. 石川秀樹 大腸がん対策　～今後の方向性～ 大阪内視鏡カンファレンス　大阪 2017/12/20.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
   なし
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし