

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
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
総合研究報告書

研究代表者：石川秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学 特任教授

研究要旨

希少疾患である腺腫性ポリポージス、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポージス、Gardner 症候群、腹腔外発生デスマイド型線維腫症の 6 疾患について、臨床現場における医療の質の向上と均てん化を図ることを目的に、主に下記の 3 つの研究活動を行う。

1. 希少疾患である 6 疾患の前向き登録追跡コホートシステムの試験計画書を作成し、予算が確保できた場合には、本邦における患者実態、治療内容を把握し、以前に私達のグループで作成した診断基準と重症度分類の妥当性を確認、治療実態を把握できる準備を行う。

2. 消化管小児科グループと連携し、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を作成する。まずは、診療ガイドラインが作成されていない Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポージス症候群、腹腔外発生デスマイド型線維腫症の 4 疾患について診療ガイドライン作成を実施する。

3. これらから得られた情報を、適切に公開、周知し、本疾患の診療拠点施設を認定し、周知する。

これらの作業は、班員、班長協力者等による積極的な協力により、行われており、2019 年には、診療ガイドライン作成や診療拠点病院整備が完了する予定である。この社会基盤整備により、消化管ポリポージス疾患などの良性腫瘍多発疾患群の医療の質的向上が期待できる。

A . 研究目的

平成 27 年度から、私達は厚労省難治性疾患政策研究事業において、希少疾患である腺腫性ポリポージス、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポージス、Gardner 症候群の 5 疾患について国内外の論文をレビューし、診断基準と重症度分類を作成、国内の専門家に公開して意見を集約し、ホームページで開示した。しかし、これらの診断基準や重症度分類は、多くは欧米からの報告を用いて作成しているため、本邦患者にそのまま適応できるか否かは未だ不明である。さらに、腺腫性ポリポージスを除き、本邦においては、本疾患群の診療ガイドラインは作成されておらず、均質な診断、治療がなされていない。また、本疾患群は小児から成人にかけて長期間の闘病が続くが、小児科グループとの連携もほとんどできていない。

また、良性疾患が多発する同様の疾患である腹腔外発生デスマイド型線維腫症についても、診療ガイドラインの作成もされておらず、診療の均てん化は進んでいなかった。

そこで本研究班では、これらの疾患の問題点を解決し、それにより臨床現場における医療の

質の向上と均てん化を図ることを目的として研究活動を開始した。

B . 研究方法

研究目的を達成するため、下記の 3 つの研究活動を行う。

1. 希少疾患である 6 疾患の前向き登録追跡コホートシステムの試験計画書を作成し、予算が確保できた場合には、本邦における患者実態、治療内容を把握し、以前に私達のグループで作成した診断基準と重症度分類の妥当性を確認、治療実態を把握できる準備を行う。

2. 消化管小児科グループと連携し、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を作成する。まずは、診療ガイドラインが作成されていない Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポージス症候群、腹腔外発生デスマイド型線維腫症の 4 疾患について診療ガイドライン作成を実施する。

3. これらから得られた情報を、適切に公開、周知し、本疾患の診療拠点施設を認定し、周知する。

これらの作業を行うため、班員には下記のそ

それぞれの作業を担当することとした。

石川秀樹・・全体のとりまとめ
田中信治・・腺腫性ポリポシス
松本主之・・若年性ポリポシス症候群
高山哲治・・Cowden 症候群
山本博徳・・Peutz-Jeghers 症候群
石田秀行・・Gardner 症候群
西田佳弘・・腹腔外発生デスモイド型線維腫症
武田祐子・・患者会対応及び患者支援
中山（杉山）佳子・・小児における消化管ポリポシス
山本敏樹・・診療ガイドライン作成

本疾患群に関わる専門家集団として、基礎から臨床、疫学、サポートチームまで、幅広い人材を集め組織構築し、メール会議および班会議を開催することにより、作業を行う。

C . 研究結果

下記のスケジュールで、研究代表者の石川が会議を開催した。

（H29 年度）

2017 年 4 月 23 日（日）東京にて班会議（1 年間の研究方針の決定）

2017 年 8 月 5 日（土）札幌にて日本家族性腫瘍学会との診療ガイドライン合同作成についての打ち合わせ（参加者：富田尚裕先生、中山佳子先生、山本敏樹先生）

2017 年 8 月 24 日（木）東京にて希少疾患の前向き登録追跡システムワーキンググループ会議（参加者：山田真善先生、池浦司先生、仲野俊成先生、恒松由記子先生、掛江直子先生、AMED 古澤嘉彦先生）

2017 年 10 月 20 日（金）博多にて消化管小児科グループとの診療ガイドライン打ち合わせ

2017 年 10 月 26 日（木）東京にて希少疾患前向き登録追跡システム打ち合わせ（参加者：掛江直子先生）診療ガイドライン打ち合わせ（参加者：山本敏樹先生）

2017 年 11 月 15 日（水）東京にて希少疾患前向き登録追跡システム打ち合わせ（参加者：赤木究先生、村上義孝先生、山田真善先生）

2018 年 1 月 7 日（日）～8 日（月・祝）全体班会議/診療ガイドライン作成会議（H30 年度）

2018 年 7 月 5 日（木）～6 日（金）新潟に診療ガイドライン作成についての打ち合わせ、及び検討（参加者：石田秀行先生、高山哲治先生、中山佳子先生、山本敏樹先生）

2019 年 1 月 27 日（日）全体班会議/診療ガイド

ライン作成会議

1. 前向き登録追跡コホートシステム構築

日本家族性腫瘍学会理事長の富田尚裕先生に共同研究の依頼を行い、理事会での承認を得て、共同で作業を行うこととなった。また、その他の厚労省難病班にも声をかけてワーキンググループ（倫理、疫学、統計家を含む）を構築、数回の委員会を開催し、プロトコルのひな形の作成を行った。そして、まず、Cowden 症候群の前向き登録コホート研究の試験計画書を作成した。今後、予算が獲得できれば、倫理審査委員会にて倫理審査委員会の申請を行い、承認後、参加施設においても倫理審査委員会に申請し、承認された施設からエントリーを開始ができる予定である。最終的には 6 疾患すべてのエントリーを開始することを目標としている。

2. 3 疾患の診療ガイドライン作成

診療ガイドラインが作成されていない

Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポシスの 3 疾患については、消化管良性多発腫瘍好発疾患の小児及び成人の専門家集団による診療ガイドライン作成グループを構築し、Minds に準拠した診療ガイドライン作成の勉強などを実施した。委員会においてそれぞれ 3 疾患の CQ を作成し、システマティックレビューを実施する準備を行った。システマティックレビューを行うために必要な論文収集チームを構築し、論文収集の作業を開始した。3 疾患の診療ガイドラインはほぼ完成している。今後、関連学会誌に投稿し、公表する予定である。

腺腫性ポリポシス、Gardner 症候群については、すでに大腸癌研究会において遺伝性大腸癌診療ガイドライン（2016 年版）が作成されているため、2020 年版の改定の際には、当班の小児科グループと連携して、診療ガイドラインの改定を行うことについて、了解を得た。

3. 診療拠点施設の設置

診療拠点病院の施設認定については、専門家グループにより内科、外科の診療体制や、一定水準の内視鏡技術、遺伝カウンセリング体制の構築、各種学会の認定制度の資格保有者割合などによる案を作成するため会議を開催した。これらの条件に合致する施設について、班員および班長協力者の施設を中心にリストを作成した。

D . 考察

消化管ポリポシスや腹腔外発生デスモイド

型線維腫症などの良性多発腫瘍好発疾患において、診療ガイドラインの作成により全国で均一な医療を実施することができるようになる。また、前向き登録追跡コホート研究により、希少疾患であるこれらの疾患の病態を明らかにすることができる。また、拠点診療施設の認定により、患者の適切な医療機関への受診を円滑にすることができる。これらの社会制度整備により、疾患による負担が強く多角的な支援が必要な患者を適切に選び出し、適切に厚生労働行政の施策を実施することができる。

本疾患群は働き盛りの青年から壮年期の男性や、子育て中の女性が罹患することが多く、医療の均てん化による適切な支援により早期の治療と社会復帰ができれば、労働力の損失も軽減でき、結果として医療費の削減にもつながることが期待される。

また、本研究班構築した登録システムによりこの疾患群に興味を持つ研究者が、比較的容易に、質の高い研究を実施することが可能となるため、本疾患群に対する診断や治療法の知見も増加し、医療も進歩すると考える。

E . 結論

現在、順調に作業は進んでおり、まもなく診療ガイドラインや前向き登録追跡コホート研究、診療拠点病院整備が行われる予定であり、この社会基盤整備により、消化管ポリポース疾患患者の医療の質的向上が期待できると考える。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, Ezoe Y, Arai M, Sho Suzuki, Iwatsubo T, Kato M, Tonai Y, Shichijo S, Yamasaki Y, Matsuura N, Nakahira H, Kanesaka T, Yamamoto S, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Uedo N, Ishihara R, Okada H, Iishi H. Safety of cold snare polypectomy for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective exploratory study. *Endoscopy*. 2018, 50, 5, 511- 7, doi:10.1055/s-0043-124765.
2. Nagahama T, Yao K, Uedo N, Doyama H, Ueo T, Uchita K, Ishikawa H, Kanesaka T,

Takeda Y, Wada K, Imamura K, Arima H, Shimokawa T. Delineation of the extent of early gastric cancer by magnifying narrow-band imaging and chromoendoscopy: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2018, 50, 6, 566-76, doi:10.1055/s-0044-100790.

3. Kudo T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Takeuchi Y, Shimatani M, Kawakami K, Tamai N, Mori Y, Maeda Y, Yamada M, Sakamoto T, Matsuda T, Imai K, Ito S, Hamada K, Fukata N, Inoue T, Tajiri H, Yoshimura K, Ishikawa H, Kudo SE. New-generation full-spectrum endoscopy versus standard forward-viewing colonoscopy: a multicenter, randomized, tandem colonoscopy trial (J-FUSE Study). *Gastrointest Endosc*. 2018, 88, 5, 854-64, doi:10.1016/j.gie.2018.06.011.
4. Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T, Murakami Y, Ishikawa H, Yao K, Saito Y. Comparison of the diagnostic performance between magnifying chromoendoscopy and magnifying narrow-band imaging for superficial colorectal neoplasm: an online survey. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018, 87, 5, 1318-23, doi:10.1016/j.gie.2017.12.021.
5. Kawano A, Ishikawa H, Mutoh M, Kubota H, Matsuda K, Tsuji H, Matsumoto K, Nomoto K, Tanaka R, Nakamura T, Wakabayashi K, Sakai T. Higher enterococcus counts indicate a lower risk of colorectal adenomas: A prospective cohort study. *Oncotarget*. 2018, 9, 30, 21459-67, doi:10.18632/oncotarget.25130.
6. Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, Kudo S, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fuji K, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano H, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. The Japan NBI Expert Team

- (JNET). Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Digestive Endoscopy*. 2018, 30, 5, 642-51, doi:10.1111/den.13065.
7. 石川秀樹. 家族性大腸腺腫症の内視鏡診断と治療の最前線. *Gastroenterological Endoscopy*. 2018, 60, 9, 1547-57.
 8. 石川秀樹. 家族性大腸腺腫症における内視鏡治療. *消化器内視鏡*. 2018, 30, 1043-46.
 9. 石川秀樹. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン. 早わかり 消化器内視鏡関連ガイドライン. 2018, 30, 1241-3.
 10. Kanesaka T, Nagahama T, Uedo N, Doyama H, Ueo T, Uchita K, Yoshida N, Takeda Y, Imamura K, Wada K, Ishikawa H, Yao K. Clinical predictors of histologic type of gastric cancer. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*. 2018, 87, 4, 1014-22, doi:10.1016/j.gie.2017.10.037.
 11. 石川秀樹. 大腸がんの化学予防. 診断と治療. 2018, 106, 1, 25-8.
 12. 石川秀樹, 中島健. 家族性大腸腺腫症の診断とマネジメント. 下部消化管内視鏡スクリーニング検査マニュアル. 2018, 122-5.
 13. 石川秀樹. 家族性大腸腺腫症のサーベイランス. *臨床消化器内科 特集: 大腸腫瘍治療後のサーベイランス*. 2018, 33, 8, 1033-7.
 14. 石川秀樹. 大腸癌の化学予防. *消化器疾患の最新医療 先端医療シリーズ 49*. 2018, 134-6. *Jpn J Clin Oncol*, 13. Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study. 2017. 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.
 15. *Fam Cancer*, 16. Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution. 2017. Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, Ishikawa H.
 16. *Gastric Cancer*, 20. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. 2017. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H.
 17. *Gastrointest Endosc*, 86. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial. 2017. Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, Yoshida N, Hisada T, Kiriya 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.
 18. *PLoS One* 2017 Apr 6, e0175182. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer. 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.
 19. *医学のあゆみ*, 2017. 介入研究からのがん予防のエビデンス. 武藤倫弘, 石川秀樹.
 20. *日本消化器病学会雑誌*, 114, 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. 2017. 中島健, 石川秀樹, 斎藤豊.
 21. *新薬と臨牀*, 66. 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. 2017. 柚木崎紘司, 村上雅也, 松本裕子, 菊池珠希, 山崎之良, 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, 宮崎純一, 田中弘教, 石川秀樹, 阿部孝.
 22. *Endoscopy*, 49. Evaluation of an

- e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. 2017. 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.
23. Journal of cancer therapy, 8. Effects of meat intake frequency and polymorphic cytochrome P450 2A6 activity on individual colorectal tumour risk in a Japanese cohort. 2017. Yamazaki H, Fujieda M, Shimizu M, Shiotani A, Shimabukuro M, Mure K, Takeshita T, Ishikawa H.
24. INTESTINE, 21. 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. 2017. 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.
25. INTESTINE, 21. 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. 2017. 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.
26. 胃と腸, 52. 広角内視鏡 Extra-wide-angle-view colonoscope の開発と有用性 (第二報). 2017. 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.
27. Dig Dis Sci, 62. Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. 2017. Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T.
28. がん転移学 上 - がん転移のメカニズムと治療戦略: その基礎と臨床 増刊号. 大腸がん化学予防介入試験 - アスピリンを中心に. 2017. 石川秀樹.
29. 実験医学増刊号, 35. アスピリンの大腸がん予防効果. 2017. 牟礼佳苗, 石川秀樹.
30. 臨床消化器内科, 32. 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. 2017. 石川秀樹.

2. 学会発表

1. 家族性大腸腺腫症に対するアスピリン・メサラジンによる二重盲検無作為割付試験 (J-FAPP Study IV) 成果報告, 特別講演, 石川秀樹, 高松, がん予防学術大会 2018 高松, 2018/6/28, 国内.
2. 家族性大腸腺腫症 (FAP) / FAP、Peutz-Jeghers 症候群、Cowden 症候群、若年性ポリポーシス, シンポジウム, 石川秀樹, 神戸, 第 24 回日本家族性腫瘍学会学術集会, 2018/6/9, 国内.
3. Chemoprevention for Familial Adenomatous Polyposis, KSCP-JSCP joint symposium, Muto M, Ishikawa H, Seoul, 日本大腸肛門病学会、韓国大腸肛門病学会 (KSCP) International Colorectal Summit, 2018/9/10, 国外.
4. Imatinib により大腸ポリープの一過性縮小を認めた家族性大腸腺腫症の 1 例, 口演, 石川秀樹, 原宏, 藤盛好啓, 東京, 第 6 回日本家族性大腸腺腫症研究会学術集会, 2018/9/14, 国内.
5. Chemoprevention for Familial Adenomatous Polyposis, Symposium, Ishikawa H, Tokyo, 日本大腸肛門病学会、

韓国大腸肛門病学会 (KSCP) International Colorectal Research Summit 2018, 2018/11/8, 国内.

6. アスピリン/メサラジンによる家族性大腸腺腫症患者に対する腫瘍生成への影響について, ポスター発表, 武藤倫弘, 石川秀樹, J-FAPP Study IV グループ, 第 29 回日本消化器癌発生学会総会, 東京, 2018/11/16-17, 国内.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし