

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括研究報告書

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 鈴木康夫 東邦大学医療センター内科学講座 教授

研究要旨：本研究班は、1973年以降炎症性腸疾患に関する研究を長年牽引してきた研究班における臨床研究分野の継続と一層の発展を期して本年度から新たに組織したものである。本研究班では新たに5つの研究骨子を掲げ、その骨子に沿った数多くのプロジェクト研究を開始した。即ち、1)本邦における炎症性腸疾患の包括的疫学研究を進展させること、2)炎症性腸疾患患者のQOL向上と診療の適正化の指針を作り上げること、3)各種臨床的課題の解決に向け、多施設共同臨床試験を計画実施すること、4)研究成果を広く発信し、実地医療における適正な炎症性腸疾患診療の普及を図ること、5)本疾患の重要性に関する国民的認知の普及に努めること、を目標とした。疫学研究においては、IBDの疾病構造の変遷を解析し将来の患者動向を予測、発症・増悪因子を抽出、適切な医療体制構築に寄与することを目指す研究プロジェクトを実施することとした。QOLの高い診療の適正化においては、従来の診断基準の見直し改訂、新規診療体制に合わせた臨床個人調査票の改訂、現状に即した内科・外科・小児治療指針・ガイドラインの改訂作業を実施した。多施設共同臨床研究の推進としては、最適な内科治療の確立を目指す多施設共同臨床研究の推進する目的で、診断面・バイオマーカー・治療法に関する数多くのプロジェクトが立案・実施開始また、された。また、最適な外科治療法・実施開始された。また、前研究班から継続されてきたIBDに関連する各種癌の実態を明らかにし早期発見を目指すサーベランス法を確立するプロジェクトが進行した。実臨床に広く本研究成果を普及させる目的で、班研究成果報告会を実施した。国民に向けた炎症性腸疾患啓蒙として、患者向け治療内容を解説する冊子の改訂が終了し発刊となった。また炎症性腸疾患の新規治療法の可能性を探る腸内細菌叢の解析と便移植法の臨床研究成果が報告された。

A. 研究目的

本申請研究は、1973年以降「難治性炎症性腸管障害」に関する研究を長年に渡り牽引してきた研究班の継続とさらなる発展を目指し、いまだ原因不明で難治例・重症例を数多く有するにもかかわらず患者数の増大が著しい潰瘍性大腸炎・クローン病の診断・治療法の確立と患者のQOL向上、および医療経済の適正化を図り国民福祉と社会貢献を目指すものである。

B. 研究方法

平成26年度から厚生労働省難病対策研究事業が変革され、本研究班は難病疫学研究や診断・治療

指針作成そして広報活動を担う「政策研究事業」の一環として発足した。前班長渡辺守先生が主任研究者を務めた研究班の臨床部門の継続とさらなる発展を期し、大きく5つの骨子を掲げ新たに任命させていただいた研究分担者の先生を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的プロジェクト案を立案し実施を開始した。

疫学研究では、臨床調査個人票を中心に包括的疫学解析を施行し、炎症性腸疾患の疾患構造変遷を明確化を目指した。また、本邦では遺伝的素因以外の生活環境や食事内容の欧米化に一致して患者数が増加していることから、本疾患発症の外的リスク因子存在の可能性が示唆されることから、

主に食事を中心とした外的発症要因の症例対象研究を行った。また、日比・渡辺研究班から継続し蓄積された腸内細菌叢の変動と疾患発症および病態への影響を探る研究を推進し、難治性患者に対する新規治療法の可能性としての便秘植法の研究を推進する。

免疫抑制剤や抗体製剤など各種新規治療法が臨床実施可能内になったことより、本邦にとって真に有用な治療法を検討する目的で多施設共同臨床研究を立案・遂行する。

本邦が世界をリードする優れたMRI/CT/バルーン内視鏡検査法という画像診断技術を駆使し炎症性腸疾患の病勢・治療評価に役立てる新規画像診断法を開発・確立に向けた研究を組織した。

前研究班で実施されてきた炎症性発癌サーベイランス研究を推し進め、炎症性腸疾患合併早期癌診断法を確立する研究を推進した。

新たに蓄積された治療法・診断法のエビデンスに基づき、逐年的に実施してきた診断基準・重症度基準の改訂を行うことにした。

QOLの向上を目指す外科治療法の工夫と、術後合併症の実態を明らかにし適切な改善策を構築するために各種外科系多施設臨床研究が組織した。炎症性腸疾患に各種存在する合併症の実態を明らかにして、その適切な対処法を確立することにした。

また、患者数の見込まれる高齢者および小児患者の増加が見込まれることからその実態と対応に関し研究を開始した。

本研究成果を広く発信し本疾患の医学的・社会的重要性に関する国民的認知の普及をめざし一般医家・患者への啓発を行うことで診療体系の均一化と質的向上を図ることを目標とした。

具体的プロジェクト項目を以下に記す。

1 疫学プロジェクト

1-a リスク因子に関する多施設共同・症例対照研究

1-b 炎症性腸疾患の記述疫学 臨床調査個人票電子化データより

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

3 新たな診断基準案作成

4 ガイドラインの改訂

日本消化器病学会との連携

5 標準化を目指した治療指針の改訂

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

7-b バイオマーカーから

7-c 治療面から

8 癌サーベイランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

8-b Crohn病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

9-b 外科治療後の再燃防止

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

10 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

10-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

11 腸内細菌プロジェクト

12 内科治療における個別化と最適化

13 希少疾患プロジェクト

倫理面への配慮

各種プロジェクトの遂行に際しては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2) 意義と必要性を説明しその自由意思に基づき同意を得られた場合のみ検体提供を受ける。検体提供の有無によって治療など不利益などを被ることはない。3) 個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5) 研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用

しない等、人権および利益の保護をおこなうように配慮している。また、臨床治験においては1)倫理委員会および医薬品等臨床研究審査委員会で審議し承認を得る。2)被験者の自由意思に基づいて同意を得られた場合のみ治験参加とする。

C. 研究結果

本研究成果をプロジェクトごとに1年間の結果および経過に関して総括する。

1 疫学プロジェクト

1- a リスク因子に関する多施設共同研究

前研究班で既に潰瘍性大腸炎各種発症危険因子特に、平成26年度は、「飲酒習慣」や「衛生仮説」とUC発症との関連について検討し、「断酒」した者ではUC発症に対するORが約3倍に上昇した。また、衛生仮説との関連では、「急性胃腸炎の既往」を有する者でUC発症に対するORの低下を認めた。

クローン病発症に関する危険因子の検討では、中間解析で虫垂炎の診断既往、食事からのクリプトキサンチン摂取を認めたが、未だ症例数が不十分であり今後の解析が待たれる。

1- b 炎症性腸疾患の記述疫学 臨床調査個人票電子化データより

UC, CDの医療受給者数は増加し続けており、臨床調査個人票を用いた有病率は持続的に上昇傾向にある。軽症から中等症以上への移行に関連する因子として、ステロイド使用、手術、便回数、便性、出血の有無、病変の広がり、血中ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度が、3年間持続軽症例ではステロイド使用、便回数、病変の広がり、血清アルブミン濃度がそれぞれ関係していた。一方、発症時中等症例が軽症に移行することに関連する因子は、Hb高値であり、若年発症、出血量が中等-多量、ステロイド使用は、軽症への移行を妨げる方向に関連する因子であった。

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

渡辺班から継続し一般医向け研究成果報告会を千葉県地区ですべて終了し、奈良県地区においても本年度3月に終了予定となった。今後は一般医

向け講演会資料ともなる「一目で分かるIBD」の改訂作業を開始するワーキンググループを立ち上げた。また、IBD専門医を育成するプログラム創成の試みとして、北海道地区におけるクラウド型電子カルテシステムを用いたコホート研究が進行中である。国民向け啓蒙活動として、一般人向け「治療内容」の改訂冊子の発刊に至った。

3 新たな診断基準案作成

新規CD例を対象として診断実態に関する多施設調査を行ない現行の基準は良好な機能を有していると考えられた。疑診例の記載に、鑑別を要する疾患にベーチェット病を加えることになり、疑診例に関する記述を一部改めた。

臨床個人票に基づき軽症発症者の長期的な病勢の推移を解析し多くが軽症のまま推移することが解明された。

4 ガイドラインの改訂

日本消化器病学会との連携

前研究班により開始された潰瘍性大腸炎とクローン病診療ガイドラインを統合した新しい炎症性腸疾患ガイドライン策定に向けた作業が進行中で、日本消化器病学会の採用したGRADEシステムに準じた手法を用いて、作成委員会最終案が取り纏められ、近日評価委員会に諮られる予定である。

5 標準化を目指した治療指針の改訂

クローン病の治療指針の改訂では、抗TNF-抗体製剤導入に伴う結核併発リスクに関する医学的な対応について記載を追加、内科治療指針で栄養療法を行う場合の経腸栄養剤の選択について詳細を追記し、外科治療指針では周術期管理に「術後ステロイドカバー」の詳細を付記し新たに「クローン病術後管理治療指針」の項を追加された。

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂では、抗TNF-抗体製剤導入に伴う結核併発リスクに関する医学的な対応について記載を追加し、修正点として重症例のステロイド治療に関し、1日の最大投与量、ならびに重症例で当初のステロイド治療が無効な場合の内科治療の改訂を行った。外科治療指針では、周術期管理において「術後ステロイドカバー」に

関する注意を付記された。

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

本研究ではわが国の IBD 患者における各種合併症について実態をアンケート調査する準備が開始された。また、増悪因子として重要な腸管感染症の合併に關しての調査も継続中である。

サイトメガロウイルス(CMV)感染は潰瘍性大腸炎(UC)難治化の一因と考えられているが、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解が得られていない。CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法と抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目的とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコールを立案した。

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

新たに低侵襲の大腸カプセル内視鏡検査法の実施が可能になったことから、潰瘍性大腸炎における大腸カプセル内視鏡アトラスを作成し、広く公表する研究がスタートすることになった。

7-b バイオマーカーから

便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性を明らかにする研究が新たにスタートすることになった。

7-c 治療面から

数多くの治療法に関する多施設共同臨床研究が計画され進行中である。これらの研究を円滑かつ迅速に遂行することを目的にホームページの作成を開始し迅速な参加遂行が期待される。

8 癌サーベイランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎に対するサーベイランス内視鏡検査における至適生検採取法を明らかにするために欧米で実施されている random biopsy と本邦で提唱された target biopsy との比較臨床試験にお

ける症例登録を終了した。現在、データの最終解析が終了し英文論文投稿を予定している。

8-b Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する surveillance program の確立を目的に pilot study(案)を作成しその有用性、安全性を検証したところ、本 program は安全で、癌発見率が高く、surveillance program として有効であると考えられた。

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

潰瘍性大腸炎の術後肛門機能が維持できずに人工肛門を必要とする pouch 非機能 (pouch failure) 症例が存在することから、本邦における症例集積研究を開始することとした。

9-b 外科治療後の再燃防止

クローン病では術後再発が高度に認められることから、再発危険因子を正確に抽出することが重要で多施設共同で prospective study を行うことにし、再発因子としての検討項目、再発の定義、検査方法などについて適正なプロトコールを作成し、検討を開始する予定である。

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎 に合併するサイトメガロウイルス腸炎の診断法・治療法の確立に向けた検討、炎症性腸疾患患者に対するステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する検討が開始された。

10 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状を正確に把握し、それら薬剤の日本人女性における妊娠初期(器官形成期)への影響を多施設共同前向き観察研究を行う計画をした。

10-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子の発見を目指す多施設

共同前向き研究を計画した。

10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査を開始

難治性小児症例は、成長障害など不可逆的障害の出現する前の手術が望まれることから小児 UC 症例を集積し、手術適応、術式、長期予後について検討することにした。

1.1 腸内細菌プロジェクト

n-酪酸を産生する *F. prausnitzii* と潰瘍性大腸炎の疾患活動性との相関を検討し疾患活動性と有意に逆相関したことより、潰瘍性大腸炎の病態に *F. prausnitzii* が強く関与するとともに、そのプロバイオティクスとしての可能性が示唆された。近年糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) を難治性潰瘍性大腸炎患者に対する安全性および有効性を探索的に検討する臨床試験を開始した。

1.2 内科治療における個別化と最適化

投与開始早期の血中濃度測定を利用し潰瘍性大腸炎のインフリキシマブ寛解導入効果を予測する研究、インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較する研究を開始する。

1.3 希少疾患プロジェクト

これまで 2007 年日比班において第 1 版腸管ベーチェット診療コンセンサスステートメントを作成し、2012 年には抗 TNF α 抗体製剤 (インフリキシマブ) の使用状況に合わせて改訂、さらに 2013 年には保険承認に伴いアダリムマブを標準治療に組み入れた改訂版を作成してきた。今回、この 2013 年改訂版が現在の治療現場で周知されているか、また内容についてコンセンサスが得られているかの全国アンケート調査を計画した。

ベーチェット病の一部の患者に骨髄異形性症候群 (MDS) が合併することが知られており、特に trisomy 8 を有する症例が多数を占める。一方、trisomy 8 を有する MDS では消化管病変を合併しやすいことも報告されている。本調査では trisomy8 に合併する消化管病変と腸管ベーチェ

ット病の相違点を明らかにすることで病態解明へつなげることを目的とし、まず本邦の実態を明らかにすべく全国調査を開始する。

D. 結論

本邦における炎症性腸疾患患者の実態を正確に把握し将来動向を的確に予測、適正な診断・治療法を確立することは炎症性腸疾患患者の QOL 増大ばかりでなく医療経済の適正化にも大いに寄与し、社会経済と国民福祉の充実に貢献すること大である。内科・外科・小児科を問わず全国から 200 人を超える専門医が参加する本研究班は、まさに全日本体制の研究班として、新たな難病対策研究事業体制のもと、それらの目標達成に向け大いなる成果を上げるものと期待される。