

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(Inflammatory Bowel Disease:IBD)に関する診断法・治療法の確立と各種臨床・基礎研究の推進を長年牽引してきた「難治性炎症性腸管障害調査研究班」における、疫学研究、診断と治療基準作成・改訂と各種臨床研究の継続と一層の発展を期して3年計画で新たに組織され研究班の2年目が終了した。本研究班は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、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、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、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、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、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、を本研究班の実行骨子とした。疫学研究においては、IBDの疾病構造の時代的変遷を解析し将来の患者動向を予測、発症・増悪因子の抽出し本邦における適正医療体制構築に寄与することを目指し各種研究プロジェクトが実施され、さらに全国規模IBD疫学研究が「難病疫学研究班」との共同で新たにスタートした。診療の適正化においては、内科・外科・小児治療指針が逐年の改訂が行われた。最適化診療確立に向けた臨床研究の推進として、各種内科治療法と外科治療法の最適化を目指す多施設共同臨床研究、診断法の向上を目指す新規画像診断法の診断基準作製・新規バイオマーカーの開発、便移植・漢方という新規治療の研究案が立案された。前研究班から継続されたIBD関連癌の実態解明、早期発見を目指すサーバランス法の試験結果が報告された。本研究班業績の啓蒙と診療の質向上と均一を目的に、実地医家向け「一目でわかるIBD」の改訂がなされた。国民啓蒙目的にIBD診療に関わる各種患者向け冊子の作成が行われた。

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を数多く有するにもかかわらず、近年患者数の増大が顕著な潰瘍性大腸炎・クローン病の診断・治療法と患者のQOL向上を実現する最適な治療法を確立と共に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の変革に伴い、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研究班の2年目が終了した。前研究班の臨床部門の継続とさらなる発展を目標に5つの骨子を掲げ、研究分担者を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的各種プロジェクト案の立案とその実施がなされる。

疫学研究では、臨床調査個人票を基に包括的疫学解析を施行、炎症性腸疾患の疾患構造変遷を明確化する。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が潰瘍

性大腸炎とクローン病で行う。さらに、「難病疫学研究班」との共同研究で全国規模の IBD 疫学研究を開始する。

免疫抑制剤や抗体製剤など強力な新規治療法が臨床実施可能になったことより、従来からの治療法とそれら新規の治療法を組み合わせ本邦にとって最適化された治療法を確立する目的で多施設共同臨床研究を各種立案し遂行する。

本邦が世界をリードする MRI/CT/バルーン内視鏡検査法という優れた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し確立に向けた研究を立案・実行する。前研究班で実施されてきた炎症性発癌サーベランス研究を推し進め、炎症性腸疾患合併早期癌の存在診断法を確立する研究結果を解析し、新たな診断法を開発する。

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。

QOL の向上を目指す外科治療法の工夫と、周術期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する。

炎症性腸疾患に各種存在する合併症や妊娠合併症例の実態を明らかにして、その適切な対処法を確立する。

今後、患者数の増加が見込まれる高齢者および小児患者の治療実績と治療上の問題点を明らかにして、新たな診療基準の構築を目指す。

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・患者への啓蒙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に、印刷物の発行を中心に啓蒙システムを構築する。

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 癌サーベランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベランス法の確立

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 合併症・副作用への対策プロジェクト

11 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

11-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

11-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

11-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

12 腸内細菌プロジェクト

13 希少疾患プロジェクト

腸管型ベーチェット病の診療ガイドライン改訂

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」「禁煙」により発症率の上昇が示された。

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。同時に本邦の高齢化と共にIBDの高齢化が進行しつつあることが明らかになった。現在、「難病疫学研究班」との共同研究として全国調査を実施中の経過が報告された。

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

実地医家向け「一目で分かるIBD」の改訂作業が終了し改訂版が完成した。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UC症例およびCD症例の確定診断に至る新たな診断フローチャートが作成された。

臨床個人票に基づき軽症発症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。その他、中等症例の継時的推移の分析も行われた。

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近日中に公表予定である。

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、ペントサ顆粒剤を新規に追加、アザニンのアザチオプリン製剤として追記した。改正点として高齢者に対するST合剤の予防投与の検討、悪性疾患併発・既往歴者への治療薬投与時の注意を追記した。外科治療術式の選択が改訂された。

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂でも、ペントサ顆粒剤を新規に追加、アザニンをアザチオプリン製剤として追記した。改正点として高齢者に対するST合剤の予防投与の検討、悪性疾患併発・既往歴者への治療薬投与時の注意を追記した。外科治療指針では、相対的手術適応の改訂、回腸嚢炎にペントサ坐剤の適応が追加された。

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ついての調査も継続中である。

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

潰瘍性大腸炎における大腸カプセル内視鏡の有用性を検討すると同時にアトラスを作成する研究がスタートし、症例の蓄積が進んでいる。クローン病小腸粘膜病変診断に対する、バルーン小腸内視鏡検査とMREの比較試験が継続中である。

7-b バイオマーカーから

便中カルプロテクチンを用いた潰瘍性大腸炎病勢判定における既存マーカーとの比較試験が順調に継続中である。

チオプリン誘導体による白血球減少・脱毛に関する副作用発現にNUDT15遺伝子多型が本邦においても強く相関することが明らかになり、遺伝子診断キット開発に向けた新たな研究が提案された。

IBD 発症に関わる感受性遺伝子として、MEFV 遺伝子変異が新たに報告された。

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進行中であるが、新たに漢方製剤である青薫の有効性と安全性を検証する試験、早期血中濃度を測定しインフリキシマブ投与の長期的有効性の予測試験が提案された。各種臨床研究には世界的にも独自性の高い試験があり、早期終了が期待される。

8 癌サーベランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベランス法の確立

潰瘍性大腸炎に対するサーベ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 との比較臨床試験の解析が終了し、target biopsy が効率的な生検法であると考えられた。

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 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、今後全国的に前向きに実施することにした。

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

潰瘍性大腸炎標準的術式である大腸全的術・回腸囊肛門吻合後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にした。

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、その予防を目的としたインフリキシマブ併用療法の前向き試験が終了し、有効性が明らかにされた。

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎術後に発生する出血を中心とした重篤な小腸病変が 0.8% 出現することが明らかに

なった。小児潰瘍性大腸炎症例の外科治療の長期的 QOL の検討を開始することにした。IBD に合併する血栓症の頻度は活動性が強く影響することが明らかになり、予防法の確立が望まれた。

10 合併症・副作用への対策プロジェクト

難治性潰瘍性大腸炎の要因としてサイトメガロウイルス再活性化腸炎合併に対する治療介入の必要性を判断する基準として粘膜内 PCR 法によるサイトメガロウイルス量の妥当性を検討する臨床研究案が確定し開始となった。潰瘍性大腸炎におけるステロイド投与によって骨粗鬆症が他疾患同様高率に生じ、その予防法が必要とされるかを前向きに検討する試験案が提示された。

日本人における IBD に合併する炎症発癌の危険因子を解析する前向き研究案が提示された。

11 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

11-a 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で実施中。

11-b 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実施中。高齢者に対するステロイド投与を回避する目的で、血球成分除去療法とステロイド投与療法の有効性を比較する前向き観察研究が提案された。

11-c 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全国調査の提案がなされた。

12 腸内細菌プロジェクト

潰瘍性大腸炎における糞便微生物移植法(FMT)の有効性の臨床研究を実施中の慶応義塾大学医学部消化器内科、滋賀医科大学消化器内科、順天堂大学消化器内科の3施設から結果報告があり、安全性に問題はないが3施設間で治療成績がバラつき一定の見解には至らなかった。また、実施方法にもバラつきが見られ、プロトコルの画一化や慎重な結果分析など今後多くの課題が残さ

れる現状評価となった。

1.3 希少疾患プロジェクト

本研究班では、腸管型ベーチェット病の診療ガイドライン作成を担うことが求められている。これまで2007年第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が作成、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、2013年には保険承認に伴いアダリムマブの標準治療が組み込まれた改訂版を作成してきた。2015年にはインフリキシマブが保険適応されたことよりさらなる改訂が必要となった。現在、「ベーチェット病研究班」との共同作業によって、新規腸管ベーチェット病ガイドラインが作成中である。

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つつあると結論される。