

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
平成28年度総括研究報告書

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：本年は、3年計画で2014年にスタートした本研究班の最終年として各プロジェクトを総括する年度になった。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てきた。即ち、1)本邦における炎症性腸疾患の包括的疫学研究を発展させること、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、難病疫学研究班との合同研究にて25年ぶりの全国IBD患者動向調査を実施し新たな知見を得た。QOLの高い診療の適正化を目指しては、クローン病診断基準の見直し、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・ガイドラインの逐年的改訂作業を実施した。多施設共同臨床研究の推進を目的に各種多施設共同臨床研究を実施、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の中で大部分において結果分析がなされた。また、最適な外科治療法を目指す各種プロジェクトの結果分析がなされた。また、前研究班から継続されたIBD関連大腸癌早期発見を目指すサーベイランス法の結果が論文化された。国民および患者向け炎症性腸疾患啓蒙活動として、各種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便移植法の臨床研究成果が報告され、現状の方法では「有効性は期待できない」と結論された。漢方成分薬である青黛カプセル化投与臨床研究が重篤な副作用「肺高血圧症」の発現懸念から中止された。

A. 研究目的

本研究班は、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3年計画として発足した。研究内容として大きく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、最終年度として終了と結果報告を目指した。疫学研究面では、本邦における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た患者数の増加を認め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、難病疫学研究班との共同研究によって全国的患者動向の把握調査を実施した。新規治療法の可能性として便移植法の研究と漢方成分青黛投与の有効性に関する研究が計画・実施された。

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遂行した。

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計画した。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結果の論文化を目指した。

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とした。

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実施することにした。

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研究案を立案した

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

潰瘍性大腸炎における各種発症危険因子として食事関連因子の検討がなされた。

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と、未だ症例数が不十分であり今後の解析が待たれる。

1- b 難病疫学研究班との共同研究

難病疫学研究班との合同研究によって、25年ぶりの全国調査が実施された。その結果を受けて、詳細な患者動向の把握を目的とした二次調査案の検討が開始された。

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

一般医向け講演会資料ともなる「一目で分かるIBD」の改訂版が作成された。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実施された。その検証を目的に、東京医科歯科大学関連施設内における運用実施が試みられた。

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。潰瘍性大腸炎における軽症時の血便の記載が改定された。

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終了し、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新たなIBD診療ガイド

ラインが作成された。その英文化が開始された。

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感染症併発リスク・担癌患者に関する医学的な対応について記載が追加された。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感染症併発リスク・担癌患者に関する医学的な対応について記載が追加された。新たなメサラジン製剤“リアルダ”の投与が追記された。

外科領域として、クローン病術後管理指針改定・回腸嚢炎管理指針改定が報告された。

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報告がなされた。

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法を指標とすることが論文化に向け準備された。また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が進行中である報告がなされ、

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の作成中が報告された。

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が明らかにされた。

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、特にアダリムマブと免疫調節薬併用の有無

によるクローン病治療効果の相違を検討する DIAMOND 研究の詳細が報告された。

漢方成分青黛カプセル化製剤投与の臨床研究が、重篤な副作用“肺高血圧症”併発する可能性が生じ中止と決定された。

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 random biopsy と target biopsy との比較臨床試験が論文化された。

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 の確立を目的にした program の有効性が報告された。

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の中間報告がなされた。

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多施設共同で prospective study が開始された。

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎 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前向き研究が進展中。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検討する研究案が確定された。

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

炎症性腸疾患妊娠および授乳期における生物学的製剤・免疫調節剤の適正投与における指針作成を目的とした研究が“関節リウマチ (RA) や炎症

性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成”研究班との合同で開始された。

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が開始された。高齢者潰瘍性大腸炎に対するステロイドと血球成分除去療法治療の有効性の比較試験が報告された。

10-c 超早期小児期発症炎症性腸疾患患者における全国調査の結果が報告された。

1.1 腸内細菌プロジェクト

糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) の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検討する臨床試験が、慶応義塾大学・千葉大学・滋賀医科大学・順天堂大学・藤田保健衛生大学から報告され、現状では有効性は認められないとの結論に至り、今後実施法の改善が検討される可能性が示唆された。

1.2 内科治療における個別化と最適化

潰瘍性大腸炎寛解導入治療におけるタクロリムスとインフリキシマブとの有効性を比較検討する研究が終了し、分析が開始された。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患者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の推進がなされた。抗体製剤二次無効時における免疫調節薬追加投与の有用性が報告された。

インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験 (CERISIER Trial) により成分栄養療法併用の有用性が報告された。

1.3 希少疾患プロジェクト

ベーチェット病研究班との共同研究にて腸管型ベーチェット病の診断・治療に関するコンセンサスステートメント作成作業が開始された。多発性小腸潰瘍症に関する画像アトラスが完成した。炎症性腸疾患患者の一部において家族性地中海熱感受性遺伝子 MEFV 遺伝子変異を有する症例が少なからず存在する可能性が明らかにされた。

重篤なチオプリン製剤の副作用回避を目的とした「炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究(MENDEL Study)」が AMED に採用され全国規模で開始された。また、日本人 IBD 患者のチオプリン関連副作用予測における新たな遺伝子多型として FTO 及び RUNX1 遺伝子が報告された。

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、3 年間という短期間ではあったがそれらの目標達成に向け大いなる成果を上げた結論される。