

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
総合 研究報告書

炎症性腸疾患患者の特殊型への対策

研究分担者 穂苅量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：

本プロジェクトでは、1) 小児 IBD 2) 妊娠者 IBD 3) 高齢者 IBD それぞれの特殊性を明らかにし、各々の診断、治療法の確立を目指す。加えて、広報活動プロジェクトと共同し、各々の情報を患者さんや一般医向けに啓蒙・配信することを目指した。平成 26-28 年度は 1) 小児では内科治療の成績と手術症例の検討、超早期 IBD の全国調査がなされた。また 2) 妊娠のマネージメントの患者さん向けパンフレットを作成し、ホームページでの公開と冊子の配布を行った。IBD 合併妊娠の後ろ向き研究を全国で実施し、英文雑誌に掲載した。IBD 合併妊娠の前向き観察研究が進行した。3) 高齢者 IBD は後ろ向き観察研究を実施し、その結果から高齢者 IBD のステロイド vs 血球成分除去療法の前向き観察型比較試験の protocol が確定し、研究が開始された。

共同研究者

清水俊明（順天堂大学医学部小児科）
新井勝大（国立成育医療研究センター）
大塚宜一（順天堂大学医学部小児科）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター IBD センター）
田尻仁（大阪府立急性期・総合医療センター）
角田文彦（宮城県立こども病院総合診療科・消化器科）
萩原真一郎（埼玉県立小児医療センター総合診療科）
柳忠宏（久留米大学小児科）
石毛崇（群馬大学小児科）
加藤沢子（信州大学小児科）
齋藤武（千葉大学小児外科）
井上幹大（三重大学大学院消化管・小児外科）
青松友規（大阪医科大学小児科）
清水泰岳（国立成育医療研究センター消化器科）
藤原武男（東京医科歯科大学国際健康推進医学分野）
友政 剛（パルこどもクリニック院長）
山田寛之（大阪府立母子センター消化器内分泌科）

余田 篤（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科）
牛島高介（久留米大学医療センター小児科）
永田 智（東京女子医科大学小児科）
内田恵一（三重大学医学部小児外科）
竹内一夫（埼玉大学教育学部学校保健学講座）
渡辺知佳子（防衛医科大学校内科）
高本俊介（防衛医科大学校内科）
東山正明（防衛医科大学校内科）
三浦総一郎（防衛医科大学校）
本谷聡（札幌厚生病院 IBD センター）
田中浩紀（札幌厚生病院 IBD センター）
松本主之（岩手医科大学 内科学講座 消化器内科消化管分野）
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）
渡辺守（東京医科歯科大学消化器内科）
長沼誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）
金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）
杉田昭（横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター）
飯塚文瑛（東京女子医科大学 IBD センター（消化器内科）

仲瀬裕志（京都大学消化器内科）
加賀谷尚史（金沢大学附属病院 消化器内科）
山上博一（金沢医療センター 消化器内科）
渡辺憲治（大阪市立大学 消化器内科）
中村志郎（兵庫医科大学 内科学下部消化管科）
石原俊治（島根医科大学 消化器内科）
江崎 幹宏（九州大学病院 病態機能内科・消化器内科）
松井敏幸（福岡大学筑紫病院 消化器内科）
加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター消化器内科）
飯塚正弘（秋田赤十字病院消化器内科）

A. 研究目的

特殊型 IBD の特殊性を明らかにし、各々の診断、治療法の確立を目指すこと。加えて、各々の情報を患者さんや一般医向けに啓蒙・配信することを目指すこと。

B. 研究方法

（1）小児 IBD の実態調査：本研究はアンケート調査票を送付する後方視的検討である。1 次調査として、国内の小児科研修施設、小児外科研修施設および小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にはがきによるアンケート調査票を送付した。2 次調査は IFX、ADA、FK506、CsA で治療された、もしくは、手術を受けた小児 UC 患者を診療している施設のうちアンケート調査に承諾頂いた施設に送られた。

超早期 IBD の全国調査：2013 年 10 月～2015 年 12 月までに、Web-based の登録システムに登録された本邦の新規 IBD 症例について、解析を行った。

診断時の Paris 分類に基づいて、次の項目を検討した。

（2）炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、前向き観察型の調査を多施設共同で行った。

（3）多施設共同による前向き、非ランダム化

試験を開始した。

（倫理面への配慮）

（1）参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施した

（2）参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施した

（3）参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施した

C. 研究結果

（1）小児 IBD の実態調査：IFX、FK506、CsA の有効性と安全性を検証した。その結果、いずれの薬剤も小児 UC 患者に有用であることが確認された。特に、有効例はいずれも 7 割以上に認めており、好成績であった。

超早期 IBD の全国調査：265 名の小児患者が登録され、22 名が除外基準に該当したため、243 名（CD 91 名、UC 146 名、IBD-U 6 名）について検討した。本邦の CD 病患者では、EUROKIDS の患者に比べて、大腸病変が有意に少なく、上部消化管病変を含む広範病変と肛門周囲病変が有意に多いことが明らかになった。本邦 UC の病変範囲は、EUROKIDS で同等であった。

（2）妊娠患者さん向けパンフレットの作成：広報活動プロジェクトと共同し、炎症性腸疾患合併妊娠の生活指導、服薬、検査、手術などにつき Q&A 形式からなる冊子を作成した。内容にはかかりつけ医にも十分参考になる内容とし、患者さん側のみならず医療サイドの質的向上を目指す内容とした。

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、後ろ向きの観察型の調査：免疫調整剤や抗体製剤を使用して妊娠に及んだ転帰と非使用者で疾患活動性や妊娠転帰の比較を実施し、免疫調整剤や抗体製剤は転帰を悪化させないとの結論を得て、論文化した。

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、前向きの観察型の調査：平成 27 年 7 月の倫理委員会承認後、症例の登録を開始した。現時点までに、現時点で 59 例（クローン

病 23 例、潰瘍性大腸炎 36 例)の登録があり、そのうちクローン病 13 例、潰瘍性大腸炎 20 例の出産があった。

(3) 高齢者 IBD のステロイド vs 血球成分除去療法の前向き観察型比較試験：代表実施施設の倫理委員会を通過し、他施設の倫理委員会の承認手続きが行われている。

D. 考察

(1) 小児 UC に対する IFX の有効性が短期的 (8 週後) および長期的 (1 年後) にも確認された一方、明らかな有害事象は小児においても認められなかった。

超早期 IBD の患者数が明らかになったが診断指針・治療指針の作成が重要と思われ、継続課題としていく必要がある。

(2) 妊娠者の免疫調整剤や抗体製剤使用は明らかに転帰を悪化させるわけではなく、適切に症例を選択し、適切な症例には使用が進められる。また疾患活動性は前向きな検討が必要である。正確に把握し、また評価することの困難な服薬アドヒアランスに着目した報告はほかに例がない。貴重なデータが蓄積されており、今後も継続が必要である。

(3) 高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多い。高齢者 IBD は増加しており、極めて有用なデータとなると予想される。

E. 結論

特殊型 IBD の治療法には一般とは異なる注意点がありさらなる検討を加えていくことで有意義である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各章参照

2. 学会発表

各章参照

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