

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

総括研究報告書

間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究

研究代表者 本間 之夫

東京大学大学院医学系研究科泌尿器外科学 登録診療員

日本赤十字社医療センター 院長

研究要旨：間質性膀胱炎患者のデータベースを作成してその解析を行い、診療・治療の実態を明らかにし、ハンナ病変の診断方法、重症度基準を標準化して診療ガイドラインを作成する。

研究分担者

研究者名	研究施設	職名
後藤百万	名古屋大学医学部 附属病院泌尿器科	教授
武田正之	山梨大学医学部 泌尿器科学講座	副院長
横山 修	福井大学医学部 附属病院泌尿器科	教授
井川靖彦	東京大学大学院医学系研究科 コンチネンス医学	特任教授
山西友典	独協医科大学 排泄機能センター泌尿器科	教授
巴ひかる	東京女子医科大学 東医療センター泌尿器科	教授
柿崎秀宏	旭川医科大学病院 腎泌尿器外科	教授
酒井英樹	長崎大学病院泌尿器科	教授
石塚 修	信州大学医学部泌尿器科	教授
松原昭郎	広島大学病院泌尿器科	教授
舩森直哉	札幌医科大学医学部附属病院 泌尿器科	教授
長岡 明	山形大学医学部附属病院 泌尿器科	臨床教授
榎本 裕	三井記念病院泌尿器科	部長
新美文彩	東京大学医学部附属病院 泌尿器科	助教
野宮 明	三井記念病院泌尿器科	医長
前田大地	秋田大学大学院医学系研究科 器官病態学講座	准教授

る原因不明の疾患で、日常生活に著しい支障をきたす。病型としては、膀胱内にハンナ病変のあるハンナ型 IC (HIC) と、ハンナ病変はなく拡張術後粘膜出血を認める非ハンナ型 (NHIC) の 2 亜型に分類される。ハンナ病変とは、膀胱鏡所見における特有の膀胱粘膜の発赤部位である。2015 年には HIC が指定難病に認定された。

本疾患のガイドラインは、2007 年に日本間質性膀胱炎研究会から、2008 年に欧州泌尿器科学会から、2011 年にアメリカ泌尿器科学会から発行されている。わが国を含む東アジアの泌尿器科医によるガイドラインも 2011 年に発行され、2016 年に改訂された。しかし、これらのガイドラインの間は診断基準や分類基準が異なり、高い推奨度を有する治療法を提示するにも至っていない。

診断における問題としては、ハンナ病変の診断は検査者間の変動が大きく、病理所見を含めた HIC の診断法を標準化する必要がある。また、重症度では、症状の程度や生活への影響度に客観的な指標を加えた基準が必要である。治療法では、HIC に対するハンナ病変の電気焼灼の手技が施設や医師によって異なり、殆どの治療法は高いエビデンスがなく、診療や治療の実態も明確でない。病態およびエビデンスに基づいた標準治療の確立が喫緊の課題である。

A. 研究目的

間質性膀胱炎 (Interstitial cystitis: IC) は、膀胱痛、膀胱不快感、頻尿などの症状を呈す

今回の研究では、患者データベースの構築をまず行い、ハンナ病変の確定方法の標準化、

重症度判定の標準化、治療成績の実態調査を課題として、最終的には IC の診療ガイドラインの確立を目指す。

これらの課題は、いずれも重要な臨床的課題であるにも拘らず、国際的にも研究が乏しい。また、一国全体の地域から間質性膀胱炎の症例登録を行っている国はない。本研究は、北海道から九州まで日本全国からの協力を得て症例登録を行い、重要な臨床的課題に向かうという特色を有す独創的な研究である。

年次計画としては、2016 年度末でデータベースの構築を練り、2017 年度にはレジストリシステムの構築を進めるとともに、登録を開始する。症例登録数が一定数に達したところで解析を行い、その結果を踏まえてガイドラインや重症度基準の改訂を行う。

B. 研究方法

今回の研究では、ガイドラインの確立を目指し、まず基礎資料として、患者データベースの構築を行う。それを利用して、ハンナ型 IC の診断方法の標準化、重症度判定の標準化、治療成績の実態調査、を行う。2016 年度は の患者データベースであるオンラインレジストリシステムの作製を行った。具体的には株式会社アクセライト社とともに、システムを立ち上げ、登録項目の表示方法や作働確認などを行った。登録項目は下表の通りである。

2017 年度は 2016 年度に作成したレジストリシステムへの患者登録を開始する。登録に際して、全国の日本泌尿器科学会とりわけ日本排尿機能学会および間質性膀胱炎研究会の会員に呼びかけて、患者の症例登録を依頼する。2017 年度末にかけて構築した患者データベースを用いて以下のような研究班で解析に当たる。

ハンナ型 IC の診断方法の標準化

ハンナ型 IC の頻度分布を解析する。特に頻度の高い施設と低い施設の診断基準が異なること

が想定されるので、それらの施設の研究者を含む研究班を構成して、内視鏡診断の標準化をはかる。また、病理所見での判別が可能かどうかも併せて検討し、内視鏡と病理所見を合せた総合的なハンナ型 IC の診断基準を作成する。

重症度判定の標準化

困窮度スコアを最終的な目的変数として、症状（症状スコアや疼痛スコア）や QOL スコアの他、排尿記録の指標、内視鏡所見、病理所見など、客観的な項目も説明変数に加え、もっとも合理的で実際の重症度判定基準を作成する。

間質性膀胱炎の診療ガイドラインは 2007 年に世界に先駆けてわが国で発刊された。その後の世界の研究の進歩を文献収集し、それに今回の研究の成果を組み入れ、ガイドラインを改訂する。ガイドラインの作成は Minds の指針に従い、日本泌尿器科学会等の関連学会の承認と協力のもとに実施する。

表 1 .

背景	年齢、性別、発症時期、既往歴・合併症(線維筋痛症、慢性疲労性症候群、慢性関節リュウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、尿路感染症、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎)、ICの家族歴、生活歴(喫煙、飲酒、嗜好品)
症状QOL	質問票 (O' Leary and Sant の 症状質問票、問題質問票)、疼痛スコア、困窮度スコア
排尿記録	排尿回数(昼間、夜間)、総排尿量、平均1回排尿量、最大1回排尿量、尿失禁回数、膀胱痛回数
膀胱鏡	ハンナ病変(部位、大きさ)、NBI検査の有無、その他の所見
水圧拡張	麻酔、最大膀胱容量、拡張後粘膜出血

表 2 .

症状 QOL	ShortForm36質問票
病理所見	炎症の程度、上皮剥離

表 3 .

生活指導	病態の説明、食事指導
焼灼	ハンナ病変への焼灼(蒸散、凝固)(電気、レーザー)
内服治療	抗うつ薬、抗痙攣薬、消炎鎮痛薬、鎮痛性麻薬、糖質ステロイド、抗アレルギー薬、抗コリン薬、β3作動薬、漢方薬、便秘薬
再手術	回数、効果、膀胱容量
注入	ヘパリン、ヘパリンリドカイン、リドカイン、DMSO
その他	ボツリヌス毒素注入、電気刺激、鍼灸

倫理面への配慮

本研究は、難治性の間質性膀胱炎患者を対象とした研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行う。

1) 患者データベース作成とその解析、およびガ

イドラインの作成

患者の病歴から採取できる情報を集める。また、今後は患者登録を進めて行く方針である。研究全体については、申請者の所属する東京大学の倫理委員会の承認を得、各施設でも個々に倫理委員会の承認を得てから実施する。委員会の指導に基づき、インフォームド・コンセントを得る。

2) 病態に基づく探索的治療については参加施設が限られるので、その施設における臨床試験の倫理規定に則り、適切な委員会などの審査を経てから実施する。治験に準じた倫理基準が適応される。

C. 研究結果およびD. 考察

本邦における、間質性膀胱炎患者の実態を把握する目的で、平成 27 年に日本間質性膀胱炎研究会主導で日本間質性膀胱炎研究会会員に対してアンケート調査を行った。これにより本邦で約 4000 人程度の症例が加療を受けていることが判明した。しかし、この調査は実数を評価したのではなく、主治医の主観に基づいたアンケート調査であったため、今回の研究においては具体的な患者登録を行い、より正確な患者像の把握を行うことを目的とした。

平成 28 年度は 4 次公募で採択されたため、3 ヶ月という限られた期間で、オンライン入力可能なデータベースシステムの構築を行った。

オンライン入力システムについては、すでに本疾患同様に指定難病である HAM 患者用のレジストリである HAM ねっと等に代表されるレジストリ構築の実績のあるアクセライト社と協議を行い、間質性膀胱炎の診療実態に即したオリジナルのデータベースシステムを構築した。

データベースシステムは具体的には 5 項目に細分した。施設登録および患者の振り分けの確認が面（添付資料 1）、患者背景の詳細を入力する項目、病型分類についての項目（ハンナ型、非ハンナ型、過知覚膀胱）、病型毎の手術所見についての項目（添付資料 2）、手術後の経過の 5 項目についてオンラインで各施設の担当医が

詳細を入力する方式を取った。各施設においては連結可能とし、データセンターでは連結不能匿名化とした。

その後パイロットとして主研究施設である東京大学において症例登録を実験的に開始したところ、登録内容の修正およびシステムのデバッグ作業が必要となった。2017 年度上半期はおもにこれらのオンラインレジストリシステムの調整を行った。

平成 29 年 6 月 10 日には第 1 回班会議を開催した。班会議において班員にオンラインレジストリシステムの作動および使用方法についての説明を行い、修正事項の最終的な洗い出しを行った。本会議で出た意見を踏まえ、レジストリシステムの最終調整を行い、8 月から実際の登録を開始した。2018 年 3 月の時点で 80 例症例登録が行われた。

登録内容の協議およびシステムの修正作業の影響により、レジストリシステム作成から実際の登録開始まで予定よりやや時間を要したため、登録件数が予定数に達しなかったが、本レジストリは次年度にも継続して行う予定であり、今後登録数が増えた時点で解析を行い、本研究結果の内容を踏まえて、間質性膀胱炎ガイドラインの改訂に反映させる予定である。

E. 結論

本研究班の活動の最終的な目標は患者登録を通じて、全国レベルでの診断体制の標準化、診断基準や重症度スケールの再評価を行うことにあるが、初年度は平成 29 年 1 月の第 4 次公募で採択されてから、年度末までの 3 ヶ月弱の間に、患者レジストリシステムの構築を開始した。最終年度である平成 29 年 6 月には初回の班会議を開催し、実際の登録に関する協議を行い、その上でレジストリシステムの最終調整を行った上で、8 月より実際のレジストリシステムへの登録を開始した。登録数は順調に増加しており、一定数のデータが蓄積した時点で解析を行う予定である。

本疾患に関しては、泌尿器科専門医の中でも十

分に理解されていないため、啓蒙を目的としたアウトリーチ活動として、日本排尿機能学会における排尿機能認定医向けの認定資格取得講座における講義を行っており、今後も本活動は継続する。また、今後は AMED 難治性疾患実用化研究班（秋山班）や日本間質性膀胱炎研究会の会員とも連携しながら病型分類についての整備を進め、国内外に発信していくことが必要である。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

本年度該当なし

2. 学会発表

本年度該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

本年度該当無し

2. 実用新案登録

本年度該当無し

3. その他

本年度該当無し